Obț ineț i acces complet
ș i multe altele la

ExpertConsult.com

DIABETUL ÎN BOALA CARDIOVASCULARĂ

UN COMPANIER LUI **BRAUNWALD'S**

BOLI DE INIMA

DARREN K. MCGUIRE
NIKOLAUS MARX

EI5EVIER

Doni Forget Your Online Access to J

Expert **CONSULT**

Construit cu j'||<|j'|d

Elsevier | ExpertConsult.com

Cărți electronice îmbunătățite pentru profesioniștii medicali

Compatibil cu PC, Mac®, majoritatea dispozitivelor mobile și eReaders, Expert Consult vă permite să răsfoiți, să căutați și să interacționați cu acest titlu - online *și* offline. Valorificați codul PIN la expertconsult.com astăzi!

Start using these innovative features today:

- Seamless, real-time integration between devices
- Straightforward navigation and search
- Notes and highlights sharing with other users through social media
- Enhanced images with annotations, labels, and hot spots for zooming on specific details *
- Live streaming video and animations *
- Self-assessment tools such as questions embedded within the text and multiple-format quizzes *

** some features vary by title*

INSTRUCȚ IUNI DE RESCUMPERE PIN

1. Login or Sign Up at ExpertConsult.com
2. Scratch off your PIN code below
3. Enter PIN into the “Redeem a Book Code” box
4. Click “Redeem”
5. Go to “My Library”

Utilizarea ediției curente a versiunii electronice a acestei cărți (eBook) se supune termenilor licenței limitate, netransferabile acordate pe ExpertConsult.com. Accesul la carte electronică este limitat la prima persoană care răscumpără codul PIN, aflat pe coperta interioară a acestei cărți, la ExpertConsult.com și nu poate fi transferat unei alte părți prin revânzare, împrumut sau alte mijloace.

Pentru asistență tehnică: E-mail: online.help@elsevier.com ;
Apelați: în SUA și Canada: 800-401-9962;
în afara SUA și Canada: +1-314-447-8200

DIABETUL ÎN

CARDIOVASCULAR BOALA

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

DIABETUL ÎN CARDIOVASCULAR BOALA

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

Darren K. McGuire, MD, MHSc, FAHA, FACC
Profesor de Medicină Internă
Scaunul Dallas Heart Ball pentru cercetarea bolilor cardiace la femei
Director, Spitalul Parkland și Clinicile de Cardiologie ale sistemului de sănătate
Universitatea din Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Nikolaus Marx, MD, FAHA
Profesor de Medicină/Cardiologie
Șef Secție Medicină Internă I
Spitalul Universitar Aachen
Aachen, Germania

ELSEVIER
SAUNDERS

ELSEVIER
SAUNDERS

1600 John F. Kennedy Blvd.
Ste 1800
Philadelphia, PA 19103-2899

DIABETUL ÎN BOALA CARDIOVASCULARĂ: UN COMPONENT AL BOLII DE INIMA LUI BRAUNWALD ISBN: 978-1-4557-5418-2

Copyright © 2015 de Saunders, o amprentă a Elsevier Inc.

Toate drepturile rezervate. Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, înregistrare sau orice sistem de stocare și recuperare a informațiilor, fără permisiunea scrisă a editorului.
Detalii despre cum să solicitați permisiunea, informații suplimentare despre politicile de permisiuni ale editorului și aranjamentele noastre cu organizații precum Centrul de autorizare a drepturilor de autor și Agenția de licențiere a drepturilor de autor, pot fi găsite pe site-ul nostru web: www.elsevier.com/permissions .

Această carte și contribuțiile individuale conținute în ea sunt protejate prin drepturi de autor de către Editor (altele decât cele menționate aici).

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce privește orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiți să verifice cele mai actuale informații furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare și contraindicațiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experiență și cunoștințele pacienților lor, să pună diagnostice, să determine dozele și cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte și să ia toate măsurile de siguranță adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu își asumă nicio răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijență sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucțiuni sau idei conținute în materialul de aici.

Datele de catalogare în publicație ale Bibliotecii Congresului

Diabetul în bolile cardiovasculare: un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald / [editat de] Darren K. McGuire, Nikolaus Marx.
p.; cm.
Completat de: Braunwald's heart disease / editat de Robert O. Bonow ... [et al.]. a 9-a ed. 2012.
Include referințe bibliografice și index.
ISBN 978-1-4557-5418-2 (copertă cartonată: hârtie alk.)
I. McGuire, Darren K., editor. II. Marx, Nikolaus (Profesor de medicină/cardiologie), editor. III. boala de inimă a lui Braunwald.
Completat de (lucrare):
[DNLM: 1. Boli cardiovasculare–complicații. 2. Complicații ale diabetului. 3. Diabet zaharat–fiziopatologie.
4. Diabet zaharat–terapie. 5. Factori de risc. WG 120]
RC681
616.1'2–dc23

2014012925

Executive Content Strategist: Dolores Meloni
Specialist în dezvoltare de conținut: Angela Rufino
Manager Servicii de editare: Anne Altepeter
Manager de proiect: Cindy Thoms
Manager de design: Steven Stave
Manager de ilustrații: Lesley Frazier

Printed in China

Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 765432 1

Lucrând împreună pentru a crește bibliotecile în țările internaționale în curs de dezvoltare

www.elsevier.com • www.bookaid.org

Soției mele, Julia, și copiilor noștri, Emma și Jack, pentru sprijinul, încurajarea și sacrificiile lor pentru timpul și efortul necesar pentru a dezvolta această carte. Mulțumesc fiecăruia dintre voi că m-ați menținut concentrat pe ceea ce este cu adevărat cel mai important, întotdeauna.

Pacienților din întreaga lume afectați de diabet, cu speranțe într-un viitor din ce în ce mai luminos.

Darren K. McGuire

Lui Nicole și copiilor mei, Nadine, Julian și Florian, pentru sprijinul lor remarcabil în acest demers.

În memoria tatălui meu Hans-Albert.

Nikolaus Marx

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Colaboratori

David Aguilar, MD
Asistent universitar de Medicină
Medicină Internă și Cardiologie
Colegiul de Medicină Baylor
Houston, Texas

Sylvie A. Ahn, MD
Divizia de Cardiologie
Cliniques Universitaires – St-Luc
Pôle de Recherche Cardiovasculaire
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC)
Universitatea Catolică din Louvain
Bruxelles, Belgia

dr. Pavan K. Battiprolu
Departamentele de Medicină Internă, Cardiologie și Tulburări metabolice
Universitatea din Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Joshua A. Beckman, MD, MS
Profesor asociat de Medicină
Facultatea de Medicină din Harvard
Director, Cardiovascular Fellowship Program
Divizia Cardiovasculară
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Deepak L. Bhatt, MD, MPH
Director executiv al intervenției cardiovasculare Programe
Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center
Medic senior
Brigham and Women's Hospital
Investigator principal
Grupul de studiu TIMI
Boston, Massachusetts

Petter Bjornstad, MD
Departamentul de Pediatrie
Spitalul de copii din Colorado
Facultatea de Medicină de la Universitatea din Colorado
Aurora, Colorado

Jonathan D. Brown, MD
Instructor
Facultatea de Medicină din Harvard
Divizia Cardiovasculară
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Melanie J. Davies, MD, PhD
Centrul de Cercetare a Diabetului
Facultatea de Medicină
Științe biologice și psihologie
Universitatea din Leicester
Leicester, Regatul Unit

Robert H. Eckel, MD
profesor de medicină
Campusul Medical Anschutz al Universității din Colorado
Aurora, Colorado

Leonard E. Egede, MD, MS
profesor de medicină
Centrul de inovare pentru echitatea în sănătate și în domeniul rural
Ralph H. Johnson Centrul Medical al Departamentului pentru Afaceri Veteranilor
Centrul de Cercetare a Disparităților în Sănătate, Divizia Generală
Medicină internă
Universitatea de Medicină din Carolina de Sud
Charleston, Carolina de Sud

Frank Joachim Erbguth, MD, PhD
Profesor de Neurologie
Departamentul de Neurologie
Spitalul Academic Municipal Nürnberg
Nürnberg, Germania

Jason S. Fish, MD, MSHS
Director Calitate și Optimizare Ambulatoriu
Profesor asistent
Medicină internă
Universitatea din Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

B. Miles Fisher, MD, MB ChB
Medic consultant
Infirmeria Regală din Glasgow
Profesor onorific
Universitatea din Glasgow
Glasgow, Scoția

Barry A. Franklin, PhD
Director
Cardiologie preventivă și reabilitare cardiacă
Spitalul William Beaumont
Royal Oak, Michigan
Profesor de Medicină Internă
Universitatea Oakland
Școala de Medicină William Beaumont
Rochester, Michigan

Baptist Gallwitz, MD Şef adjunct al departamentului

Departamentul de Medicină IV (Endocrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nefrologie și Chimie Clinică)
Universitatea Eberhard Karls din Tübingen
Tübingen, Germania

Baris Gencer, MD
coleg
Unitatea de Cardiologie Intervențională
Secția Cardiologie
Spitalul Universitar
Geneva, Elveția

Anselm K. Gitt, MD, FESC
Herzzentrum Ludwigshafen
Medizinische Klinik B, Kardiologie
Stiftung Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen
Ludwigshafen, Germania

Colin Greaves, dr
Cercetare senior
Facultatea de Medicină de la Universitatea din Exeter
Universitatea din Exeter
Exeter, Devon, Regatul Unit

Hans Ulrich Häring, MD, PhD
Șef departament
Departamentul de Medicină IV (Endocrinologie, Diabetologie, Angiologie, Nefrologie și Chimie Clinică)
Universitatea Eberhard Karls din Tübingen
Tübingen, Germania

Markolf Hanefeld, MD, PhD
Profesor
Centrul de studii profesor Hanefeld
Spitalul Universitar
Universitatea Tehnică Carl Gustav Carus
Dresda, Germania

Michel P. Hermans, MD, PhD, DipNatSci, DipEarthSci, DipGeogEnv, PGCert(SocSc)
Profesor
Endocrinologie și nutriție
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Bruxelles, Belgia

Adrian F. Hernandez, MD, MHS Director, Outcomes Research
Institutul de Cercetare Clinică Duke Profesor asociat de Medicină Cardiologie
Duke University School of Medicine Durham, Carolina de Nord

Joseph A. Hill, MD, PhD
Departamentele de Medicină Internă (Cardiologie) și Biologie moleculară
Divizia de Cardiologie
Universitatea din Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Kelly J. Hunt, PhD
Centrul de inovare pentru echitatea în sănătate și în Ralph H. Johnson Centrul Medical al Departamentului pentru Afaceri Veteranilor
Centrul de Cercetare a Disparităților în Sănătate, Divizia de Medicină Internă Generală
Departamentul de Științe Sănătății Publice
Universitatea de Medicină din Carolina de Sud
Charleston, Carolina de Sud

Silvio E. Inzucchi, MD
Profesor
Medicină internă (endocrinologie)
Facultatea de Medicină a Universității Yale

Șef clinic, director de endocrinologie, Yale Diabetes Center Yale-New Haven Hospital New Haven, Connecticut

Stefan K. James, MD, PhD

Departamentul de Științe Medicale Centrul de Cercetare Clinică Uppsala Universitatea din Uppsala
Uppsala, Suedia

Tracy R. Juliao, PhD, LP, NCC
Director de Psihologie
Centrul de control al greutății
Spitalul William Beaumont
Royal Oak, Michigan
Profesor asistent
Universitatea Oakland
Școala de Medicină William Beaumont
Rochester, Michigan

Wolfgang Koenig, MD, FRCP, FESC, FACC, FAHA
Profesor de Medicină și Cardiologie
Secţia Medicină Internă II – Cardiologie
Centrul Medical al Universității din Ulm
Ulm, Germania

Frank D. Kolodgie, MD CVPath Institute Gaithersburg, Maryland

Mikhail Kosiborod, MD Profesor de Medicină
Institutul Inimii St. Luke's Mid America Universitatea din Missouri – Kansas City Kansas City, Missouri

dr. Elena Ladich
Șef, Patologie Cardiovasculară
Institutul CVPath
Gaithersburg, Maryland

Harold L. Lazar, MD
Profesor de Chirurgie Cardiotoracică
Departamentul de Chirurgie Cardiotoracică Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

Kasia J. Lipska, MD, MHS Instructor în Medicină

Secția de Endocrinologie
Departamentul de Medicină Yale School of Medicine New Haven, Connecticut

Cheryl P. Lynch, MD, MPH
Medic-Investigator
Centrul de inovare pentru echitatea în sănătate și în domeniul rural
Ralph H. Johnson, Departamentul Centrului Medical pentru Afaceri Veteranilor
Asistent universitar de Medicină
Centrul de Cercetare a Disparităților în Sănătate, Divizia Generală
Medicină internă
Universitatea de Medicină din Carolina de Sud

David M. Maahs, MD, PhD Profesor asistent de Pediatrie
Barbara Davis Centrul pentru Diabet Departamentul de Medicină Aurora, Colorado

John JV McMurray, MSc (Hons), MB ChB (Hons), MD, FESC, FACC, FAHA
Centrul de Cercetare Cardiovasculară a Fundației Britanice pentru Inimă
Universitatea din Glasgow
Glasgow, Scotia

Wendy M. Miller, MD
Director
Nutriție și Medicină Preventivă
Spitalul William Beaumont
Royal Oak, Michigan
Profesor de Medicină Internă
Universitatea Oakland
Școala de Medicină William Beaumont
Rochester, Michigan

Masataka Nakano, MD
Institutul CVPath
Gaithersburg, Maryland

KM Venkat Narayan, MD
Departamentul de Sănătate Globală Hubert
Școala de Sănătate Publică Rollins
Universitatea Emory
Atlanta, Georgia

Franz-Josef Neumann, MD
Profesor
Cardiologie și angiologie II
Centrul Universitar al Inimii Freiburg – Bad Krozingen
Bad Krozingen, Germania

Michelle L. O ' Donoghue, MD, MPH
Grupul de studiu TIMI
Divizia Cardiovasculară
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Fumiyuki Otsuka, MD
CVPath Institute
Gaithersburg, Maryland

Anushka A. Patel, MBBS, SM, PhD, Profesor FRACP

Școala de Medicină din Sydney
om de știință șef
Institutul George pentru Sănătate Globală
Cardiolog
Spitalul Regal Prince Alfred
Sydney, Australia

Mark C. Petrie, MD
Serviciul Național Scoțian pentru insuficiență cardiacă avansată
Spitalul Național Jubileul de Aur
Infirmeria Regală din Glasgow
Glasgow, Scoția

Frank Pistrosch, MD
Centrul de studii profesor Hanefeld
Spitalul Universitar
Universitatea Tehnică Carl Gustav Carus
Dresda, Germania

Jorge Plutzky, MD
Director
Programul de prevenire a bolilor vasculare
Co-director, Cardiologie Preventivă
Brigham and Women's Hospital
Profesor asociat
Facultatea de Medicină din Harvard
Boston, Massachusetts

Paul Poirier, MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA
Șef, Prevenire și Reabilitare Cardiacă
Cardiologie
Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec
Profesor
Facultatea de Farmacie
Universitatea Laval
Quebec City, Quebec, Canada

Ravichandran Ramasamy, dr
Programul de Cercetare a Diabetului
Divizia de Endocrinologie
Departamentul de Medicină
Școala de Medicină a Universității din New York
New York, New York

Marian J. Rewers, MD, PhD
Centrul pentru Diabet Barbara Davis
Facultatea de Medicină de la Universitatea din Colorado
Aurora, Colorado

Dr. Marco Roffi
Profesor asociat
Vicepreședinte Cardiologie
Director
Unitatea de Cardiologie Intervențională
Spitalul Universitar
Geneva, Elveția

Michel F. Rousseau, MD, PhD, FACC, FAHA
Profesor, Divizia de Cardiologie
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Pôle de Recherche Cardiovasculaire
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC)
Universitatea Catolică din Louvain
Bruxelles, Belgia

Kenichi Sakakura, MD
Institutul CVPath
Gaithersburg, Maryland

Frank Schaper, MD
Centrul de studii profesor Hanefeld
Spitalul Universitar
Universitatea Tehnică Carl Gustav Carus
Dresda, Germania

Ann Marie Schmidt, MD
Programul de Cercetare a Diabetului
Divizia de Endocrinologie
Departamentul de Medicină
Școala de Medicină a Universității din New York
New York, New York

Peter EH Schwarz, MD, PhD, MBA
Profesor
Departamentul pentru Prevenirea și Îngrijirea Diabetului
Clinica Medicală III
Spitalul Universitar
Universitatea Tehnică Carl Gustav Carus
Dresda, Germania

Paul Valensi, MD
Profesor
Endocrinologie Diabetologie Nutritie
Spitalul Jean Verdier
Bondy, Franța

Renu Virmani, MD
Director Medical, Presedinte
Institutul CVPath
Gaithersburg, Maryland

Lars Wallentin, MD, PhD
Departamentul de Științe Medicale
Centrul de Cercetare Clinică Uppsala
Universitatea din Uppsala
Uppsala, Suedia

Zhao V. Wang, PhD
Departamentul de Medicină Internă (cardiologie)
Universitatea din Texas Centrul Medical de Sud-Vest
Dallas, Texas

Mary Beth Weber, MPH, PhD
Profesor asistent
Departamentul de Sănătate Globală Hubert
Școala de Sănătate Publică Rollins
Universitatea Emory
Atlanta, Georgia

Neil J. Wimmer, MD
Fellow în Medicină Cardiovasculară
Divizia de Medicină Cardiovasculară
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Yee Weng Wong, MD
Unitatea avansată de insuficiență cardiacă și transplant cardiac
Spitalul Prince Charles
Chermside, Queensland, Australia

Shi Fang Yan, MD
Programul de Cercetare a Diabetului
Divizia de Endocrinologie
Departamentul de Medicină
Școala de Medicină a Universității din New York
New York, New York

Thomas Yates, dr
Centrul de Cercetare a Diabetului
Facultatea de Medicină
Științe biologice și psihologie
Universitatea din Leicester
Leicester, Regatul Unit

Barak Zafrir, MD
Divizia Cardiovasculară
Departamentul de Medicină
Brigham and Women's Hospital
Facultatea de Medicină din Harvard
Boston, Massachusetts

Cuvânt înainte

Știința face adesea pași mari atunci când două domenii se intersectează și când fiecare contribuie cu cunoștințele sale speciale, expertiza și tehnologia pentru a crea un hibrid puternic. Un exemplu este astrofizica, în care principiile fizicii sunt aplicate observațiilor astronomice. Astfel de intersecții abundă în știința biomedicală. De exemplu, domeniul relativ nou al farmacogeneticii combină expertiza științelor fondatoare – farmacologia și genetica – pentru a oferi o înțelegere a diferențelor (uneori enorme) în răspunsul pacienților individuali la doze identice de medicamente, iar acest lucru a avansat domeniul medicinei personalizate . În cardiologie, înțelegerea proprietăților electrice ale celulelor cardiace și aritmologia clinică a fost combinată pentru a forma noua subspecialitate importantă a electrofiziologiei clinice.

Creșterea substanțială a aportului caloric și reducerea activității fizice în întreaga lume au dus la o pandemie de obezitate care, la rândul său, a dus la o creștere enormă a incidenței diabetului zaharat de tip 2. Este larg apreciat că diabetul accelerează aterogeneza și, împreună cu hipertensiunea și dislipidemia, este un factor de risc cardinal pentru boala aterosclerotică a arterelor coronariene, carotide și a altor artere sistemice. Prin urmare, cardiologii trebuie să învețe cum să evalueze și să gestioneze diabetul la pacienții cu acest diagnostic și dovezi clinice de boală aterosclerotică, în același mod în care s-au obișnuit cu gestionarea hipertensiunii și hiperlipidemiei. În mod similar, diabetologii (sau endocrinologii) trebuie să învețe cum să prevină și să recunoască complicațiile aterosclerotice care sunt responsabile de cea mai frecventă cauză de deces sau de îmbolnăvire gravă a pacienților lor cu diabet. În consecință , aceste două specialități – cardiologie și diabetologie – sunt acum „unite la șold”.

Suntem încântați să salutăm *diabetul în bolile cardiovasculare* ca un nou însoțitor al *bolii cardiace a* lui *Braunwald* . A reușit să plaseze într-un singur text mult din ceea ce se știe despre efectele diabetului asupra sistemului cardiovascular boala. Cartea este foarte lizibilă, minuțioasă, dar nu iologie IC. Partea I prezintă epidemiologia, fitopatologie- enciclopedă managementul diabetului zaharat și al și sindrom. Partea II-a se concentrează pe patobiologia aterosclerozei diabetice, precum și pe riscul și epidemiologia acest T managementul bolii coronariene cronice ușurința la pacienții diabetici este complexă și este descrisă în partea a III-a. Aceasta implică intervenții în stilul de viață și management tr glucide, ca siderații precum și revascularizare. Partea IV prezintă coronariene situații similare pentru sindroamele coronariene se concentrează pe caracteristicile speciale ale insuficienței cardiace la pacienții cu diabet. Nu în ultimul rând – dar cu siguranță nu în ultimul rând important – Partea VI tratează ateroscleroza accelerată de diabet în alte paturi vasculare, inclusiv arterele periferice și cerebrovasculare, precum și neuropatia autonomă.

Dr. McGuire și Marx, sunt autorități internaționale care au furnizat informații excelente și de actualitate în acest domeniu în expansiune rapidă, care este poziționat la intersecția acestor două specialități. Îngrijirea optimă a pacienților cu diabet necesită acum o abordare de echipă care să implice atât diabetologi, cât și cardiologi (precum și nefrologi, neurologi si oftalmologi). Este probabil ca, dacă incidența bolilor cardiovasculare diabetice continuă să ciupercă, poate deveni necesar să se creeze un nou sub-specialitate, *Diabetocardiologie* , iar această carte ar fi un excelent te xt pentru a pregăti medicii pentru acest lucru domeniu important, emergent.

Eugene Braunwald

Douglas L. Mann

Douglas P. Zipes Peter

Libby

Robert O. Bonow

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Prefaţă

În ultimele decenii, obezitatea și diabetul zaharat au devenit o problemă din ce în ce mai mare care constituie o epidemie globală, reprezentând una dintre cele mai importante boli cronice din lume, cu implicații critice pentru sănătatea publică. Pacienții cu diabet prezintă o tendință crescută de a dezvolta nenumărate boli cardiovasculare; sechelele sale cheie sunt infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral și moartea cardiovasculară. În aceeași perioadă de timp, comunitatea de cardiologie a recunoscut din ce în ce mai mult prognosticul cardiovascular advers al pacienților cu diabet zaharat, cu o înțelegere crescândă a eterogenității eficacității - strategiilor medicale și intervenționale disponibile în funcție de starea diabetului și o necesitate clinică nesatisfăcută notabilă de a atenua riscul cardiovascular incremental „rezidual" asociat cu diabetul. Pe baza acestor observații și a evoluției care rezultă a cerințelor de reglementare pentru dezvoltarea medicamentelor pentru diabet în întreaga lume, abia în ultimii ani efectele cardiovasculare și siguranța terapiilor de scădere a glicemiei au început să fie supuse unei evaluări riguroase în studiile pe scară largă ale rezultatelor cardiovasculare randomizate care se concentrează în special pe pacienții cu diabet. Astfel, domeniul bolilor cardiovasculare în diabet a câștigat avânt în ultimii ani, rezultând în activități și îndrumări comune din partea asociațiilor de cardiologie și diabet din întreaga lume, necesitând și încurajând o cercetare colaborativă cu adevărat interdisciplinară și un parteneriat clinic între cardiologi, endocrinologi, primari.
furnizorii de îngrijire, nutriționiștii, fiziologii de exerciții fizice, farmaciștii și educatorii în diabet – reflectate în paternitatea diversă a capitolelor din acest manual.

Prima ediție a *Diabetului în bolile cardiovasculare: un însoțitor pentru bolile de inimă a* lui Braunwald include 31 de capitole care abordează spectrul de subiecte relevante pentru
nexus.
of diabetes și boli cardiovasculare. Aceste capitole
cover the epidemiologie, fiziopatologie și genetice
fundamentele, prezentarea clinică și consecințele și abordările diagnostice și terapeutice pentru prevenirea și tratamentul pacienților cu diabet cu risc ridicat și revizuirea abordărilor sistemelor pentru aplicarea unor astfel de intervenții. Fiecare dintre capitole este scris de lideri internaționali în domeniile lor respective, iar pentru noi a fost o adevărată plăcere și onoare să lucrăm cu un grup atât de fabulos de experți. Ei sunt col-
leagues, co colaboratori, și prieteni și reprezintă
remarkable spirit de colaborare interdisciplinar care unește specialitățile noastre și promovează domeniul
care for theștiinței și sănătății
îmbunătățirea pacienților noștri.
Credem că această carte va fi o resursă de neprețuit pentru cardiologi, diabetologi și toți ceilalți furnizori de servicii medicale care se ocupă de pacienții cu diabet și boli cardiovasculare.

Mulțumim numeroșilor noștri prieteni, colegilor noștri și experților din întreaga lume care au contribuit la această carte. Fără expertiza și contribuția lor, textul nu ar fi putut fi finalizat.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Mulțumiri

Oferim recunoștința noastră sinceră celor care au susținut dezvoltarea acestui manual. În primul rând, profesorilor Braunwald și Libby, care au avut încrederea necesară pentru a ne permite să editățm o completare la familia de texte cu - imprimaturul venerat internațional al *bolii de inimă a* lui *Braunwald* . În al doilea rând, colegilor și prietenilor noștri din întreaga lume
care a acceptat invitația noastră de a scrie capitole și a livrat un conținut atât de excelent care a depășit cel mai frecvent
cele mai mari așteptări ale noastre. În cele din urmă, redacției de la Else vier, care a asistat și a facilitat dezvoltarea
această carte la fiecare pas: Dolores Meloni, Angela Rufino și Cindy Thoms. Pentru fiecare dintre voi, vă mulțumesc.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Cuprins

1 ARTA DIABETULUI MELLITUS 1

1 Definiția și epidemiologia diabetului zaharat de tip 2 1
Mary Beth Weber și KM Venkat Narayan

2 Rezistența la insulină: fiziopatologie, mecanisme moleculare, genetică
Perspective 10
Hans-Ulrich Häring și Baptist Gallwitz

3 Diabet de tip 1: fiziopatologie, mecanisme moleculare, perspective genetice 24
Petter Bjornstad și Marian J. Rewers

4 Sindromul metabolic: prevalență și controverse în context clinic 37 *Frank Pistrosch, Frank Schaper și Markolf Hanefeld*

5 Intervenții în stilul de viață pentru prevenirea diabetului zaharat de tip 2 44
Peter EH Schwarz, Colin J. Greaves, Thomas Yates și Melanie J. Davies

6 Intervenții farmacologice și chirurgicale care previn sau agravează diabetul de tip 2 57
Paul Poirier

2 ARTA II
DIABETUL ȘI O TEROSCLEROZA 73

7 Epidemiologia aterosclerozei coronariene și periferice în diabet 73 *Wolfgang Koenig*

8 Patologia aterosclerozei diabetice: compoziție, caracteristici și distribuție 87
Fumiyuki Otsuka, Masataka Nakano, Kenichi Sakakura, Elena Ladich, Frank D. Kolodgie și Renu Virmani

9 Biologia vasculară a aterosclerozei la pacienții cu diabet: hiperglicemie, rezistență la insulină și Hiperinsulinemie 99
Ravichandran Ramasamy, Shi Fang Yan și Ann Marie Schmidt

10 Biologia vasculară a aterosclerozei la pacienții cu diabet: dislipidemie, hipercoagulabilitate, disfuncție endotelială și inflamație 111 *Jorge Plutzky, Barak Zafrir și Jonathan D. Brown*

11 Diabetul de tip 1 și riscul și bolile cardiovasculare asociate 127 *David M. Maahs și Robert H. Eckel*

PARTEA III MANAGEMENTUL C ORONARĂ Riscul de BOALĂ ȘI BOLI LA PACIENȚII CU DIABET zaharat 139

12 Efectul intervențiilor stilului de viață asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet zaharat 139
Barry A. Franklin, Wendy M. Miller și Tracy R. Juliao

13 Efectul managementului glucozei privind riscul de boală coronariană la pacienții cu diabet zaharat 155
Kasia J. Lipska și Silvio E. Inzucchi

14 Efectul managementului tensiunii arteriale asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 171
Anushka A. Patel

15 Efectul managementului lipidelor asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet zaharat 181
Michel P. Hermans, Sylvie A. Ahn și Michel F. Rousseau

16 Efectul terapiei antiplachetare asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet zaharat 203
Michelle L. O ' Donoghue și Deepak L. Bhatt

17 Rolul intervenției coronariene percutanate la pacienții cu diabet zaharat 217
Baris Gencer și Marco Roffi

18 Rolul chirurgiei de bypass coronarian în diabet și managementul perioperator al glucozei 228
Harold L. Lazăr

PARTEA IV E PIDEMIOLOGIA ȘI MANAGEMENTUL CORONARIAN acut SINDROAME LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT 239

19 Epidemiologia sindroamelor coronariene acute la pacientii cu diabet zaharat 239
Anselm K. Gitt

20 Hiperglicemie și coronariană acută Sindroame: Asociere cu rezultate și Management 251
Mihail Kosiborod

21 Terapia antiplachetă și antitrombotică la pacienții diabetici cu sindrom coronarian acut 262
Stefan K. James și Lars Wallentin

22 Rolul strategiei primare invazive și al revascularizării la pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute 271 *Franz-Josef Neumann*

PARTEA A V-A INSUFICIENȚA CARDIACA ÎN DIABET 281

23 Epidemiologia insuficienței cardiace în diabet 281
David Aguilar

24 Cardiomiopatia diabetică: mediatori și mecanisme 290
Pavan K. Battiprolu, Zhao V. Wang și Joseph A. Hill

25 Prevenirea insuficienței cardiace la pacienți cu diabet 302
Yee Weng Wong și Adrian F. Hernandez

26 Tratamentul insuficienței cardiace în diabet: Disfuncție sistolică, diastolică Disfuncție și coronariană post-acută Sindromul 313
John JV McMurray, Mark C. Petrie și B. Miles Fisher

PARTEA A VIA ALTE DIABETE - ÎNCERCĂTATE CARDIOVASCULARE CONSIDERAȚII 329

27 Boala arterială periferică în Diabetul 329
Neil J. Wimmer și Joshua A. Beckman

28 Bolile cerebrovasculare la pacienții cu diabet 341
Frank Joachim Erbguth

29 Cardiovascular Autonomic Neuropatie 361
Paul Valensi

30 Disparități în ceea ce privește riscul de diabet, consecințele cardiovasculare și îngrijirea: femei, minorități etnice și bătrânii 369
Cheryl P. Lynch, Kelly J. Hunt și Leonard E. Egede

31 Prapastia calitatii: diabet Mellitus 379
Jason S. Peșteș

Definiția și epidemiologia tipului 2 Diabet zaharat

Mary Beth Weber și KM Venkat Narayan

DIABET DE TIP 2 — DEFINIȚII ȘI REZULTATE, 1
POVARA GLOBALĂ A DIABETULUI, 3
SITUAMENTELE CAUZALE ALE DIABET, 4
Gene, epigenetică și Gene-Mediu Interacțiuni, 4
Excesul de greutate și Obezitatea și Comportamente asociate stilului de viață, 5
Alți factori de risc pentru diabet, 6
THE FUTURE OF DIABETES RESEARCH, 6
SUMMARY, 7
REFERENCES, 7

La nivel mondial, diabetul a atins proporții epidemice. Deși diabetul include o serie de afecțiuni (de exemplu, diabet zaharat de tip 1 [T1DM], diabet zaharat de tip 2 [T2DM], diabet gestațional, diabet indus de medicamente sau de substanțe chimice [de la, de exemplu, unele medicamente antipsihotice de a doua generație [1] și unele medicamente anti-virusul imunodeficienței umane [HIV], precum și expunerea la terapia antiretrovială combinată [2]]), majoritatea cazurilor de diabet zaharat — aproximativ 90% până la 95% — sunt DZD (denumit în continuare *diabet*). Diabetul afectează mai multe sisteme ale organismului și poate duce la complicații grave și debilitante, în special atunci când o persoană are un control slab al glucozei. În acest capitol, oferim o privire de ansamblu asupra diabetului și a complicațiilor acestuia, descriem povara globală a diabetului, discutăm bazele cauzale ale diabetului și încheiem cu o discuție despre viitorul cercetării și prevenirii diabetului.

DIABETUL DE TIP 2 — DEFINIȚII ȘI REZULTATE

Intoleranța la glucoză variază de la toleranță redusă la glucoză (IGT) și glucoză afectată a jeun (denumite împreună *predia - betes,* un precursor și factor de risc pentru diabet) până la diabet. Criteriile de diagnostic pentru prediabet și diabet sunt prezentate în Tabelul 1-1 . În mod tradițional, diabetul este diagnosticat prin măsurători ale glicemiei a jeun (FPG) și/sau un test oral de toleranță la glucoză de 2 ore, 75 g (considerat standardul de aur pentru diagnosticarea diabetului). În 2009, un comitet internațional de experți (inclusiv Asociația Americană de Diabet [ADA], Federația Internațională de Diabet [IDF] și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului) a recomandat utilizarea hemoglobinei glicozilate A1c (HbA1c) pentru diagnosticul diabetului zaharat. [3]

Diabetul poate duce la morbiditate severă și mortalitate crescută ca urmare a complicațiilor secundare, care afectează sisteme multiple ale corpului, inclusiv sistemul cardiovascular (boală cerebrală și boală coronariană), sistemul renal (nefropatie), ochi (retinopatie), sistemul nervos periferic (neuropatie) și membre (ulcere ale piciorului, boli vasculare periferice, amputații). [6 - 8] Pentru o discuție mai detaliată a acestor complicații ale diabetului, a se vedea capitolele 7 , 19 , 23 , 27 și 28 . [6 - 8] Diabetul este, de asemenea, asociat cu alte complicații până acum subapreciate, și anume, infecții, boli hepatice și digestive, căderi și boli mintale, boli pulmonare , unele tipuri de cancer și declin cognitiv. [9] Persoanele cu diabet zaharat prezintă, de asemenea, un risc crescut pentru alte afecțiuni, inclusiv disfuncția erectilă, tuberculoza, apneea în somn și boala parodontală, [6 , 10 - 12] iar această populație raportează o calitate mai scăzută a vieții decât alte grupuri. [13] În plus, persoanele cu diabet au un risc crescut de deces din cauza unor afecțiuni, de la boli cardiovasculare și insuficiență renală până la infecții, tulburări mintale și boli hepatice. [9] Din cauza severității afecțiunilor asociate cu diabetul , diabetul este asociat cu o durată de viață atenuată. [14]

Complicațiile legate de diabet nu sunt rare și afectează sistemele de sănătate publică din întreaga lume (Fig. 1-1). Retinopatia diabetică este principala cauză a orbirii la adulți din țările dezvoltate. [6 , 7] Un audit al datelor Sistemului Național de Sănătate al Regatului Unit a arătat un risc suplimentar pentru complicații cauzate de diabet: în comparație cu populația generală, persoanele cu diabet aveau cu 64,9% mai multe șanse de a fi internate într-un spital cu insuficiență cardiacă, cu 48,0% mai multe șanse de a avea un infarct miocardic (IM), cu 331% mai multe șanse de a avea o amputație sub genunchi, 10%-mai sus de genunchi, 2 10% mai sus Cu 24,9% mai multe șanse de a avea un accident vascular cerebral și cu 139% mai multe șanse de a necesita terapie de substituție renală. [15] În Statele Unite, diabetul este cauza principală a amputațiilor netraumatice ale membrelor inferioare, a orbirii și a insuficienței renale. [16]

Diabetul este o boală costisitoare din punct de vedere economic. Diabetul și complicațiile sale duc la creșterea locurilor de muncă

TABELUL 1-1 Criteriile de diagnosticare ale Asociației Americane de Diabet pentru diabet și prediabet

		TEST DE DIAGNOSTIC		
		Glucoză plasmatică a jeun	OGTT *	HbA1c
Diabet de tip 2		> 126 mg/dL (7,0 mmol/L)	> 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	> 6,5%
Prediabet	Scăderea glicemiei a jeun †	100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L)		5,7-6,4%
	Toleranță afectată la glucoză		140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L)	

OGTT = test oral de toleranță la glucoză.
* Test de toleranță orală la glucoză de 75 g de două ore.
† Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește glucoza a jeun alterată cu un interval mai restrâns: 110-125 mg/dL (6,1-6,9 mmol/L). [5]
Date de la American Diabetes Association: Standards of medical care in diabet — 2014, *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S14-S80, 2014. [4]

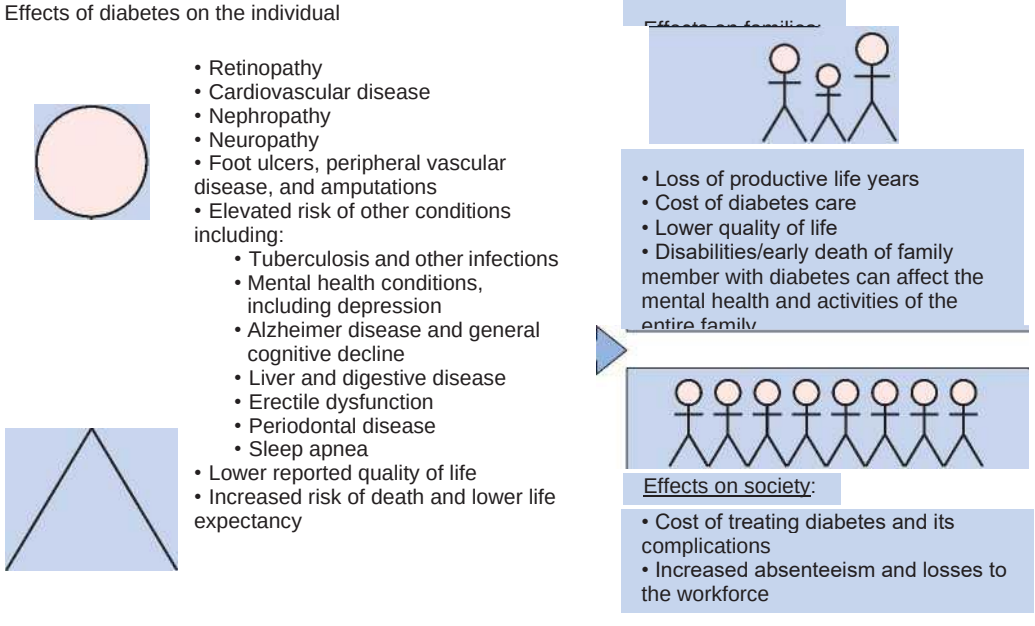

Effects of diabetes on the individual
• Retinopathy
• Cardiovascular disease
• Nephropathy
• Neuropathy
• Foot ulcers, peripheral vascular disease, and amputations
• Elevated risk of other conditions including:
• Tuberculosis and other infections
• Mental health conditions, including depression
• Alzheimer disease and general cognitive decline
• Liver and digestive disease
• Erectile dysfunction
• Periodontal disease
• Sleep apnea
• Lower reported quality of life
• Increased risk of death and lower life expectancy
• Loss of productive life years
• Cost of diabetes care
• Lower quality of life
• Disabilities/early death of family member with diabetes can affect the mental health and activities of the entire family
Effects on society:
• Cost of treating diabetes and its complications
• Increased absenteeism and losses to the workforce

FIGURA 1-1 Complicații secundare ale diabetului. Efectele diabetului depășesc cele asupra individului - complicații secundare în mai multe sisteme ale corpului și risc crescut de boli grave și deces precoce. Familiile și societatea în ansamblu sunt afectate negativ de diabet și de complicațiile acestuia.

absenteismul și pierderea anilor de viață productivi. [14, 17] În Statele Unite, costul diabetului a fost estimat la 245 de miliarde de dolari în 2012. Aceasta include 176 de miliarde de dolari în costuri medicale directe (medicamente, vizite la cabinet, spitalizări , îngrijiri de urgență) și 69 de miliarde de dolari în costuri medicale indirecte (șomaj, absenteism și productivitate redusă ca urmare a diabetului zaharat și a forței de muncă asociate cu pierderea prematură a forței de muncă din cauza diabetului zaharat). [18] Costurile pentru persoanele cu diabet zaharat sunt, de asemenea, mari; Bărbații și femeile din SUA cu diabet diagnosticat au cheltuieli medicale de 2,3 ori mai mari decât ar avea dacă persoana respectivă nu ar avea diabet. [18] În țările cu venituri mici și medii (LMIC), ramificațiile economice ale diabetului pot fi chiar mai grave decât în țările cu venituri mari, cum ar fi Statele Unite. Un studiu realizat în India a raportat că puțini pacienți aveau asigurare de sănătate, în schimb se bazează pe economii personale, împrumuturi, credite ipotecare și vânzări de proprietăți pentru a plăti facturile medicale asociate cu îngrijirea diabetului [19]; în această situație, costurile ridicate ale îngrijirii de rutină a diabetului și ale tratamentului complicațiilor legate de diabet sunt suficiente pentru a pune în sărăcie chiar și familiile indiene din clasa de mijloc, confortabile.

Având în vedere dovezile puternice că tratamentul mai multor factori de risc simultan la pacienții cu diabet se îmbunătățește rezultate, [20, 21] Grupurile de experți recomandă ca pacienții cu diabet să fie supuși unor examinări preventive regulate (de exemplu, examinări ale picioarelor și ale ochilor, măsuri ale proteinelor din urină) și să gestioneze factorii de risc asociați cu complicațiile legate de diabet (de exemplu, controlul tensiunii arteriale [TA], lipidele plasmatice și glicemia; eliminarea consumului de tutun; tratarea albuminuriei cu enzima de conversie a angiotensinei; referit la un dietetician). [18, 22, 23] Din păcate, atingerea obiectivelor de îngrijire a diabetului este suboptimă. În Statele Unite, chiar dacă s-au înregistrat îmbunătățiri ale procesului de îngrijire și ale rezultatelor intermediare, două cincimi dintre pacienții cu diabet au un control slab al colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL), o cincime au un control slab glicemic și o treime au un control slab al TA. [22] Datele colectate în timpul unui studiu observațional de 5 ani în Asia, Europa de Est, America Latină, Orientul Mijlociu și Africa arată că situația este mai proastă în țările cu LMIC; dintre 9901 pacienți cu diabet, 36% nu au avut niciodată o măsurare a HbA1c, 11% până la 36% nu au fost testați pentru complicații secundare în ultimii 2 ani și doar 3,6% au atins obiectivele optime pentru LDL, TA și HbA1c. [24]

POVARA GLOBALĂ A DIABETULUI

Povara bolilor netransmisibile (BNT), cum ar fi diabetul, este în creștere la nivel mondial, iar aceste boli și afecțiuni contribuie deja la majoritatea mortalității și morbidității la nivel mondial. La nivel global, asistăm la o schimbare majoră de la bolile transmisibile și legate de subnutriție la BNT la vârsta adultă. [25–27] Anii de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) din BNT au crescut cu 25% între 1990 și 2010, în timp ce cei rezultați din boli transmisibile și tulburări materne, neonatale și de deficiență de nutriție au scăzut cu 26,5% în aceeași perioadă de timp. O mare parte din creșterea poverii BNT este determinată de creșterea și îmbătrânirea populației, totuși aproape jumătate din creșterea DALY din BNT între 1990 și 2010 a rezultat din alți factori decât creșterea și îmbătrânirea populației. [26]

Dintre BNT, creșterea diabetului pare a fi deosebit de dramatică și îngrijorătoare. Ca cauză de deces, diabetul a avansat în clasament de la 15 în 1990 la 9 în [2010.25] Glicemia ridicată și factorii de risc cardiometabolici asociați (de exemplu, inactivitatea fizică, excesul de greutate și obezitatea, consumul scăzut de fructe și legume) se numără acum în mod constant printre primii 10 factori de risc pentru mortalitate la nivel global și în țările cu venituri mari, medii și mici deopotrivă. [28, 29] În plus, glicemia crescută, indicele de masă corporală (IMC) ridicat, dietele sărace în fructe și legume, dietele sărace în cereale integrale și inactivitatea fizică și activitatea fizică scăzută au fost printre principalii factori de risc pentru DALY la nivel global în 2010 și s-au clasat înalt ca factori de risc pentru DALY în toate regiunile lumii. [26] În general, în ultimele două decenii, a existat o creștere constantă și îngrijorătoare a IMC-ului mediu și a FPG medie la nivel global, iar această tendință afectează aproape toate țările lumii, cu excepția unor excepții, rata de creștere cea mai acută în rândul țărilor în curs de dezvoltare în curs de transformare industrială în economiile lor. [30, 31] În schimb, TA medie și nivelurile medii ale colesterolului total au scăzut la nivel global, în mare parte cauzate de scăderi în țările cu venituri mari , deși nivelurile lor au crescut în multe țări în curs de dezvoltare. [32, 33]

Aceste modificări ale IMC și ale nivelurilor de glucoză s-au tradus în creșteri ale prevalenței diabetului la nivel mondial. Numărul persoanelor cu diabet este în creștere în fiecare țară a lumii (Tabelul 1-2), deși estimările prevalenței sunt conservatoare, având în vedere că la 50% până la 80% dintre cei cu boala aceasta rămâne nedetectată. [34] Potrivit celui mai recent Atlas al Diabetului IDF, cel puțin 382 de milioane de oameni din întreaga lume au avut diabet în 2013, dintre care 80% trăiau în LMIC. Până în 2035, numărul persoanelor cu diabet zaharat va crește la 592 milioane, [34] deși creșterea poate fi mai mare, având în vedere tendințele populației de creștere a greutății, îmbătrânirii și urbanizării. [35]

Deși există diferențe în ceea ce privește riscul de diabet în funcție de etnie (de exemplu, nativii americani, hispanicii, negrii și asiaticii din Statele Unite au riscuri mai mari decât albii non-hispanici; indienii din Regatul Unit au riscuri mai mari decât omologii lor caucazieni; indienii au riscuri mai mari decât chinezii și malayii din Singapore), [36–38] în general, este adevărat că creșterea prevalenței diabetului afectează toate grupurile etnice. [34] În mod similar, ambele sexe sunt afectate de prevalența crescândă a diabetului. [34] În consecință, la nivel global, se estimează că numărul persoanelor cu diabet zaharat va crește între 2013 și 2035 pe fiecare continent (+109% în Africa; +96% în Orientul Mijlociu și Africa de Nord; +71% în Asia de Sud-Est; +60% în America de Sud și Centrală; +46% în Pacificul de Vest; +37% în America de Nord și +22% în Europa și +22% ; 1-2). [34]

Cea mai abruptă creștere a numărului de persoane cu diabet zaharat are loc în țările cu LMIC. De fapt, 7 dintre primele 10 țări din lume în ceea ce privește numărul de persoane cu diabet zaharat sunt deja LMIC, iar până în 2030 doar una dintre primele 10 țări va fi alta decât un LMIC (Tabelul 1-3). [34] Numărul de adulți cu diabet zaharat din țările cu LMIC este de așteptat să crească într-un ritm care îl depășește cu mult pe cel al țărilor în curs de dezvoltare (creștere de 69% în țările în curs de dezvoltare, comparativ cu o creștere de 20% în țările dezvoltate până în 2030). [39] În ceea ce privește prevalența diabetului , primele 10 țări sau teritorii ale lumii sunt Tokelau (37,5%), Statele Federate ale Micronezie (35%), Insulele Mar shall (34,9%), Kiribati (28,8%), Insula Cook (25,7%), Vanuatu (24%), Arabia Saudită (24%), Nauru (23%) și Qatar (23%), Kutarwait (23%). (22,9%). [34]

Deși povara diabetului este deja uluitoare, două modele suplimentare sunt un motiv de îngrijorare suplimentară. În primul rând, numărul tinerilor cu diabet zaharat este mare și în creștere . Cel mai mare număr de persoane cu diabet din întreaga lume se află în grupa de vârstă productivă din punct de vedere economic, cuprinsă între 40 și 59 de ani, iar jumătate din persoanele care mor din cauza diabetului au sub 60 de ani – un model de preocupare majoră pentru productivitatea și dezvoltarea economică globală, în pofida sănătății și costurile economice ale bolii în sine. [34, 40] În 2011, în întreaga lume, au existat aproximativ 490.100 de copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 14 ani cu DZT1 și

TABELUL 1-2 Numărul de persoane cu diabet (în milioane), 2013 și 2035, la nivel global [1]

REGIUNE	2013	2035	CREȘTE
Africa	19.8	41.4	109%
Orientul Mijlociu și Africa de Nord	34.6	67,9	96%
Asia de Sud-Est	72.1	123	71%
America de Sud și Centrală	24.1	38,5	60%
Pacificul de Vest	138,2	201.8	46%
America de Nord și Caraibe	36.7	50.4	37%
Europa	56.3	68,9	22%
Lume	381,8	591,9	55%

Date de la International Diabetes Foundation (IDF): IDF Diabetes Atlas, a șasea ediție. Bruxelles, Belgia: Federația Internațională de Diabet; 2013.

TABELUL 1-3 Țările cu cel mai mare număr de persoane cu diabet (20-79 ani), 2013 și 2035 [1]

ȚARĂ	2013 (MILIOANE)	ȚARĂ	2035 (MILIOANE)
China	98,4	China	142,7
India	65.1	India	109,0
Statele Unite	24.4	Statele Unite	29.7
Brazilia	11.9	Brazilia	19.2
rusă Federație	10.9	Mexic	15.7
Mexic	8.7	Indonezia	14.1
Indonezia	8.5	Egipt	13.1
Germania	7.6	Pakistan	12.48
Egipt	7.5	Curcan	11.8
Japonia	7.2	rusă Federație	11.2

Date de la International Diabetes Foundation (IDF): IDF Diabetes Atlas, a șasea ediție.

Bruxelles, Belgia: Federația Internațională de Diabet; 2013.

778.000 de cazuri noi de T1DM au fost diagnosticate în fiecare an, reprezentând o creștere de 3,0% a incidenței anuale. Mai - mult, a existat o creștere a apariției T2DM, considerată în mod tradițional a fi o boală a adulților, la vârste mai mici. [41] Există incertitudine cu privire la prevalența și incidența actuală a diabetului zaharat la tineret, deoarece datele sunt limitate ; cu toate acestea, rapoartele sugerează că T2DM poate reprezenta 10% până la 30% din toți pacienții cu diabet cu debut la tineret și că anumite grupuri etnice (de exemplu, nativii americani, indienii asiatici) pot prezenta un risc deosebit de ridicat. [42] Cele mai bine caracterizate date disponibile sunt din studiul SEARCH for Diabetes in Youth, o investigație multicentrică din Statele Unite. Studiul SEARCH a raportat o prevalență a T2DM diagnosticată de medic de 0,01/1000 în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 0 și 9 ani, iar în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 10 și 19 ani, prevalența a variat de la 1,74/1000 la indienii americani la 0,19/1000 la albii non-hispanici. [43]

În al doilea rând, în timp ce se credea în mare măsură că creșterea diabetului a fost un fenomen urban, o analiză sistematică recentă a diabetului în zonele rurale ale țărilor cu LMIC indică faptul că epidemia de diabet se răspândește rapid în zonele rurale din întreaga lume. Prevalența comună a diabetului în mediul rural în rândul țărilor cu LMIC a fost estimată la 5,6% și, în plus, s-a quintuplat într-o perioadă de timp de 25 de ani. [44] Deși IDF preconizează o creștere cu 47% a numărului de persoane cu diabet la nivel global până în 2030, [34] aceste date rurale sugerează că creșterea poate fi și mai mare, deoarece se estimează că 55% dintre populațiile cu LMIC din întreaga lume trăiesc în zone rurale. [44]

SITUAMENTELE CAUZALE ALE DIABETULUI

Diabetul rezultă din rezistența slabă la insulină asociată cu secreția insuficientă de insulină (Fig. 1-2). În condiții normale

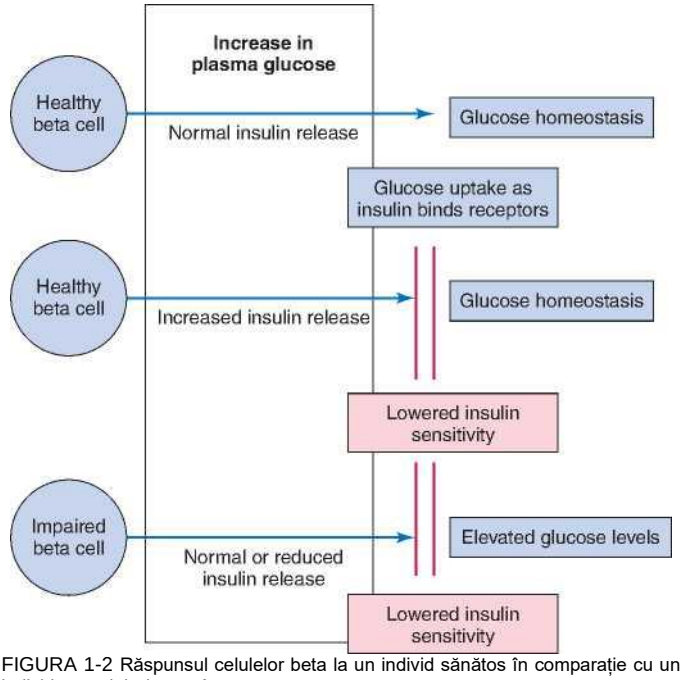


FIGURA 1-2 Răspunsul celulelor beta la un individ sănătos în comparație cu un individ cu celule beta afectate. La un individ sănătos, celulele beta sunt capabile să compenseze scăderea sensibilității la insulină (din cauza, de exemplu, inactivitatea fizică sau creșterea în greutate) prin creșterea producției și eliberării de insulină, menținând astfel homeostazia glucozei în sânge. Cu toate acestea, la un individ cu disfuncție a celulelor beta, celulele beta nu sunt capabile să crească suficient producția de insulină pentru a depăși rezistența la insulină, ceea ce duce la hiperglicemie susținută. Pe termen lung, această creștere susținută a glicemiei poate duce la dezvoltarea prediabetului și a diabetului zaharat.

afecțiuni metabolice, celulele beta pancreatice pot compensa scăderea sensibilității la insulină (din cauza, de exemplu, creșterea vârstei, creșterea în greutate sau inactivitatea fizică) producând mai multă insulină, [45.] menținând astfel homeostaza la glucoză și evitând progresia de la toleranța normală la glucoză la prediabet și diabet. Cu toate acestea, atunci când celulele beta sunt afectate (din cauza, de exemplu, predispoziție genetică sau suprasolicitare [46,47]), ele nu sunt capabile să ajusteze producția de insulină pentru a răspunde la nivelurile crescute de glucoză sau la scăderea acțiunii insulinei, ceea ce duce la o stare de hiperglicemie. În timp, stările de hiperglicemie frecvente sau consistente vor duce la pierderea numărului de celule beta (la persoanele cu prediabet, masa celulelor beta este de aproximativ 60% din normal; este de aproximativ 40% din normal la persoanele cu DZT2 [48]) și a capacității lor funcționale, [45,48–50.] făcând din ce în ce mai dificil pentru organism să mențină homeostazia glucozei neasistată.

Gene, epigenetică și interacțiuni genă-mediu

Dezvoltarea diabetului zaharat și a precursorilor săi, rezistența la insulină și disfuncția celulelor beta, este cauzată de o confluență de factori, atât genetici, cât și de mediu. (Pentru mai multe informații despre factorii cauzali ai rezistenței la insulină, vezi Capitolul 2.) Deși rezistența la insulină crește odată cu vârsta, aceasta este cel mai probabil rezultatul creșterii în greutate și pierderii activității fizice legate de vârstă; printre persoanele neobeze, în formă, persoanele în vârstă nu sunt rezistente la insulină în comparație cu persoanele mai tinere. [47] Moștenirea diabetului zaharat este poligenică, iar variantele genelor asociate acționează împreună pentru a conferi risc [51]; cu toate acestea, riscul conferit de cele mai multe variante de gene cunoscute asociate diabetului este mic [52] (excepția de la aceasta este gena factorului de transcripție 7-like 2 *[TCF7L2],* un factor de transcripție implicat în calea de semnalizare Wnt [53,54]). Este probabil ca genele singure să nu conducă la diabet la majoritatea oamenilor , deși lipsa riscului genetic subiacent poate explica de ce multe persoane cu risc (de exemplu, supraponderali) nu dezvoltă niciodată diabet. [55]

Istoricul familial este un factor de risc puternic, independent pentru diabet; indivizii care au doi părinți cu diabet au raportat o rată semnificativ mai mare a diabetului zaharat decât persoanele care nu au antecedente familiale (16,7 față de 1,8 cazuri de diabet la 1000 persoane-ani). [56] Istoricul familial ca factor de risc reflectă nu numai moștenirea genetică, ci și stilul de viață și mediul comun între familii și efectele mediului asupra generațiilor anterioare. [57–60] Factorii nutriționali sau metabolici pot duce la modificări temporale ale factorilor genetici (așa-numita „amprentă metabolică"), care pot persista pe tot parcursul vieții. [42,61–63] „Ipoteza fenotipului economic" descrie modul în care subnutriția maternă (așa cum se întâmplă în timpul foametei sau în lipsa mai puțin severă de alimente sau nutrienți) modifică mediul intrauterin, ducând la adaptări fetale care pot afecta copilul de-a lungul vieții. [64–67] Copiii născuți din mame cu diabet au un risc crescut de intoleranță la glucoză, independent de moștenirea genetică. [68]

Interacțiunea genelor și a mediului în riscul de diabet apare de-a lungul vieții și este bine ilustrată luând în considerare indienii Pima, o populație de nativi americani care trăiește în sud-vestul Statelor Unite și Mexic. Indienii Pima care trăiesc în Mexic sunt mai activi fizic (activitate fizică medie de 27,4 ore/săptămână) și mai puțin obezi (13,2% prevalență a obezității) decât indienii Pima care trăiesc într-o rezervație din Arizona (7,6 ore/săptămână de activitate fizică și 69,3% obezi). Deși ambele populații au același risc genetic crescut pentru

diabet, prevalența diabetului este mult mai mare în rândul indienilor pima din SUA (37,5%, cea mai mare dintre orice grup etnic de rasă din Statele Unite) decât în rândul indienilor pima rezidenți în Mexic (8,0%). [69] Un model similar poate fi observat la populațiile cu risc scăzut de diabet genetic. Americanii japonezi tind să cântărească mai mult decât omologii lor japonezi și să consume un procent semnificativ mai mare de calorii zilnice din proteine animale [70] ; prevalența diabetului zaharat este de aproximativ patru ori mai mare în rândul japonezilor-americani de a doua generație decât în rândul japonezilor nativi. [71]

Excesul de greutate și obezitatea și comportamentele asociate stilului de viață

Riscul de diabet este puternic asociat cu excesul de greutate corporală [72–75] ; cu fiecare unitate de creștere a IMC, riscul de diabet crește cu 12%. [76] Excesul de greutate și obezitatea cresc riscul de diabet prin creșterea rezistenței la insulină a ficatului și a mușchilor scheletici. [77–82] Modul în care este distribuită grăsimea corporală, în special adipozitatea abdominală, contribuie la riscul de diabet, independent de IMC. [77, 83–85] Grăsimea viscerală, ca organ endocrin activ, poate duce la dezvoltarea rezistenței la insulină și la creșterea intoleranței la glucoză, [86–89] prin eliberarea și acumularea de acizi grași liberi, citokine și alți „mesageri toxici" care afectează capacitatea insulinei de a limita producția de glucoză în ficat și de a promova eliminarea glucozei în țesutul muscular. [77–82, 90]

În schimb, reducerea greutății corporale și creșterea exercițiului fizic contracarează efectele obezității asupra hiperglicemiei și reduc riscul de a dezvolta diabet. [91–93] În funcție de sex, IMC inițial și vârstă, o pierdere în greutate de 10% reduce riscul de diabet cu 0,5% până la 1,7%. [94] Exercițiul acționează direct asupra intoleranței la glucoză prin creșterea sensibilității la insulină [95] și îmbunătățirea absorbției de glucoză, [96, 97] și indirect prin scăderea concentrațiilor de metaboliți ai acizilor grași, îmbunătățind astfel rezistența la insulină. [78, 98] Exercițiile fizice ajută, de asemenea, la prevenirea diabetului prin promovarea unei greutăți corporale sănătoase. Chiar și intervențiile pe termen scurt care cresc exercițiile de intensitate moderată reduc factorii de risc pentru diabet [95, 99, 100] și boli cardiovasculare. [101–104]

Aportul caloric excesiv, precum și calitatea slabă a dietei (de exemplu, aportul scăzut de fibre alimentare, cereale integrale și carbohidrați cu glicemie scăzută sau aportul ridicat de grăsimi saturate și trans) cresc riscul de boli cardiometabolice precum diabetul. [81, 105–107] Pe de altă parte, respectarea unei diete sănătoase îmbunătățește acțiunea insulinei și reduce producția hepatică de glucoză , contracarând astfel efectele obezității asupra hiperglicemiei. [79] O revizuire a datelor privind intervențiile împotriva obezității concluzionează că dietele cu conținut scăzut de grăsimi cu exerciții fizice sau terapie comportamentală au ca rezultat prevenirea diabetului zaharat și un control glicemic îmbunătățit. [73] Atât dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension; o dietă cu conținut scăzut de grăsimi, bogată în fibre, bogată în legume, fructe și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi) [108] și o dietă în stil mediteranean (aport mare de legume, fasole, fructe, nuci, pește și uleiuri de măsline cu un consum redus de carne, produse lactate bogate în grăsimi și alimente procesate) suplimentată cu ulei de măsline extravir gin sau amestecuri de nuci [109] sunt asociate cu reducerea riscului de diabet. În mod similar, un model de dietă sănătoasă (lactate cu conținut scăzut de grăsimi, cereale integrale, fructe și legume și alcool moderat) reduce semnificativ riscul de diabet (raportul de risc 0,71; interval de

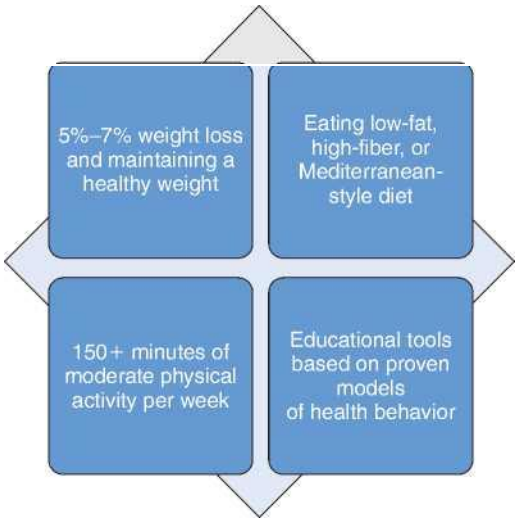

5%–7% weight loss and maintaining a healthy weight
Eating low-fat, high-fiber, or Mediterranean-style diet
150+ minutes of moderate physical activity per week
Educational tools based on proven models of health behavior

FIGURE 1-3 Behaviors associated with reduction of diabetes risk. Evidence from cohort trials and randomized studies has shown that several factors are important for successfully preventing diabetes in high-risk individuals. (1) Reaching and maintaining a healthy weight: In randomized trials a weight loss of 5% to 7% was sufficient to effect a substantial reduction in diabetes incidence. (2) Reduction in calorie intake and following a healthy diet: Both low-fat, high-fiber diets and Mediterranean-style diets have been shown to reduce diabetes risk. (3) Participation in at least 150 min/wk of moderate-level physical activity. (4) Education tools based on the science of behavior change: Diabetes prevention requires lifestyle modifications that many people find difficult to make and sustain. Health care providers should provide educational tools that are based on proven models of behavior change.

încredere 95% [IC] 0,51-0,98) în comparație cu alte câteva modele de dietă și reduce riscul de 15 ani de apariție a diabetului zaharat sau a decesului cauzat de diabet coronarian nesănătos sau de deces cauzat de infarct miocardic. (produse lactate pline de grăsime, cereale rafinate, carne procesată și alimente prăjite). [110]

Există dovezi puternice din studiile controlate randomizate [111] că diabetul poate fi prevenit, sau cel puțin amânat, prin programe de educație a stilului de viață, programe care urmăresc să schimbe comportamentele pentru a îmbunătăți dietele, modelele de activitate fizică și, adesea, greutățile corporale ale participanților (Fig. 1-3). Primul studiu randomizat care a evaluat educația în stilul de viață ca instrument de prevenire a diabetului a fost Studiul Da Qing IGT și Diabe tes. [112] În acest studiu, 33 de clinici de sănătate din Da Qing, China au fost randomizate pentru a oferi pacienților care au avut IGT (N = 577) educație privind (1) prevenirea standard a diabetului (control); (2) îmbunătățiri alimentare; (3) creșterea exercițiilor zilnice; sau (4) îmbunătățirea dietei și creșterea activității fizice. Toți indivizii din grupurile de intervenție au prezentat - îmbunătățiri semnificative statistic ale riscului de diabet; comparativ cu brațul de control, participanții la grupurile de dietă, exerciții și dietă plus exerciții au avut reduceri ale incidenței diabetului cu 31%, 46% și, respectiv, 42%. [112] După 20 de ani de urmărire, incidența cumulativă a diabetului zaharat, după ajustarea pentru vârstă și gruparea pe clinică, a fost cu 43% mai mică în grupul de intervenție (toate brațele de intervenție combinate) comparativ cu grupul de control. [113] Reducerea riscului a fost ușor atenuată în timp, ceea ce poate reflecta schimbarea comportamentului participanților la studiu sau creșterea în greutate sau scăderea activității legate de vârstă. Alternativ, intervențiile legate de stilul de viață ar putea doar să întârzie diabetul (spre deosebire de a-l preveni complet), [114] posibil din cauza incapacității intervențiilor în stilul de viață de a inversa deteriorarea funcției celulelor beta [115] sau pentru că creșterile legate de vârstă ale rezistenței la insulină, asociate cu

defecte ale celulelor beta aflate sub minciună, pot contracara îmbunătățirile rezistenței la insulină oferite de schimbarea stilului de viață.

Alte două studii, Studiul finlandez de prevenire a diabetului (DPS) și Programul de prevenire a diabetului din SUA (DPP), ambele au arătat o reducere cu 58% a riscului de diabet la participanții la programele de stil de viață, comparativ cu martorii. [116] , [117] Participanții la DPS (N = 522 adulți supraponderali cu IGT) au fost

a oferit consiliere individuală pentru a-i ajuta să atingă obiectivele de studiu: (1) o pierdere în greutate de 5%; (2) o creștere a activității fizice la 30 min/zi; (3) o reducere a aportului total de grăsimi la mai puțin de 30% din energia totală; (4) o reducere a aportului de grăsimi saturate la mai puțin de 10% din energia totală; și (5) o creștere a fibrelor alimentare la cel puțin 15 g/1000 kcal. Reducerea riscului relativ de diabet a fost mai mică, dar încă semnificativă la 7 ani de urmărire (reducerea riscului 36%). [118] Chiar și participanții care au atins un singur obiectiv de studiu (de exemplu, doar creșterea activității fizice) au prezentat îmbunătățiri în comparație cu martorii; Indiferent de obiectivele atinse, incidența diabetului zaharat la 100 de persoane-ani a fost de 8,4, 7,1, 5,5, 5,8 și 2,0 pentru participanții care au atins 0, 1, 2, 3 și, respectiv, 4 sau 5 dintre obiectivele studiului. [118]

DPP a fost cel mai mare studiu de intervenție în stilul de viață pentru prevenirea diabetului. Studiul a inclus 3234 de adulți supraponderali cu IGT și FPG crescută (90 până la 125 mg/dL) în 27 de locuri randomizate pentru control (sfaturi standard privind schimbarea stilului de viață pentru prevenirea diabetului), metformină (un medicament pentru scăderea glicemiei la 850 mg de două ori pe zi) sau un program individualizat de educație a stilului de viață (un al patrulea studiu care a testat potențialul agent de prevenire a diabetului a fost întrerupt pentru prevenirea diabetului). toxicitatea hepatică a medicamentului). Antrenorii de stil de viață s-au întâlnit cu participanții la nivelul stilului de viață săptămânal timp de 16 sesiuni și lunar pentru opt sesiuni și au instruit participanții cu privire la comportamentele și abilitățile necesare pentru a atinge obiectivele studiului de scădere în greutate cu 7% și creșterea activității fizice la nivel moderat la cel puțin 150 min/săptămână. După cum sa menționat anterior, participanții din brațul de intervenție au arătat o reducere cu 58% a incidenței diabetului zaharat în comparație cu martorii, semnificativ mai mare decât reducerea riscului cu 31% observată în brațul cu metformină. Aceste rezultate au fost consistente între sexe și grupuri rasiale sau etnice. Toate grupele de vârstă au beneficiat, participanții cei mai în vârstă arătând cea mai mare reducere a incidenței diabetului (71% pentru vârstele de 60 de ani sau mai mult, comparativ cu 48% pentru participanții cu vârsta cuprinsă între 24 și 44 de ani). [116] Îmbunătățirile crescute în rândul participanților mai în vârstă au fost probabil un rezultat al efectelor exercițiilor fizice crescute și ale pierderii în greutate care depășesc rezistența la insulină legată de vârstă. [119] Programul de stil de viață a fost, de asemenea, eficient la - persoanele supraponderale și obeze, deși cei cu cel mai mic IMC (22 până la 30 kg/m ^{2}) au avut reduceri mai mari ale riscului de diabet decât cei cu IMC de 35 kg/m ^{2} sau mai mare (reducere de 65% a incidenței diabetului zaharat comparativ cu controlul față de 51%, respectiv). [116] În cele din urmă, intervențiile asupra stilului de viață au venit cu susceptibilitatea genetică la diabet, [116 , 120] cu stilul de viață, în esență, nega riscul genetic de bază.

Pe lângă reducerea riscului de diabet, s-a demonstrat că intervențiile în stilul de viață îmbunătățesc alți markeri ai bolii. Participanții la stilul de viață arată îmbunătățiri semnificative ale markerilor de inflamație, nivelurile de lipide plasmatice, capacitatea aerobă , TA, sensibilitatea la insulină a întregului corp și răspunsul la insulină. [79 , 115 , 121 – 124] S-a dovedit că intervențiile legate de stilul de viață sunt rentabile pentru prevenirea diabetului. [125 – 127] Pe baza constatărilor studiilor descrise anterior și a altor studii similare, organizații de experți, cum ar fi AD A [4] și ID-ul F [128] recomandă modificări ale stilului de viață (de exemplu, activitate fizică crescută, scădere în greutate) pentru prevenirea diabetului.

Alți factori de risc pentru diabet

Deși creșterea obezității și schimbările în dieta și tiparele de activitate pot explica o mare parte din creșterea recentă a numărului de persoane cu diabet, acestea nu pot explica toate acestea.

Acest lucru a dus la o creștere a numărului de cercetători care investighează așa-numiții „factori de risc netradiționali” pentru diabet . De exemplu, somnul, fumatul activ și expunerea la contaminanți din mediu au fost emise ipoteza că cresc riscul de diabet.

Mai multe studii au corelat datoria de somn cu diabetul. Într-un studiu, prevalența diabetului zaharat și a IGT a fost - semnificativ mai mare la persoanele care dormeau 5 sau mai puțin sau 6 ore/noapte. [129] Rezultate similare au fost observate într-o analiză a Nurses' Health Study, o cohortă mare de 70.026 de femei: femeile care dormeau mai puțin de 5 ore/noapte au avut un risc relativ de diabet de 1,57 (95% CI 1,28-1,92). [130] În comparație cu aceleași persoane aflate într-o situație complet odihnită, privarea forțată de somn de 4 ore/noapte timp de șase nopți a fost asociată cu o toleranță mai scăzută la glucoză (clearance-ul glucozei după injectare a fost cu 40% mai lent, eficacitatea glucozei a fost cu 30% mai mică, iar răspunsul insulinei active la glucoză a fost cu 30% mai scăzut). [131] Somnul poate crește riscul de diabet prin tulburări directe ale metabolismului glucozei, dar și prin creșterea obezității și a rezistenței la insulină asociată obezității (privarea de somn este asociată cu reglarea în creștere a hormonilor asociată cu creșterea apetitului, poate oferi mai mult timp pentru a mânca și poate scădea consumul de energie). [132] La celălalt capăt al spectrului de somn , somnurile lungi (dormit de 9 sau mai multe ore/zi) au fost, de asemenea, asociate semnificativ cu diabetul și IGT. [129 , 130] Explicația asocierii dintre somn lung și creșterea riscului de diabet este neclară.

Există dovezi puternice că persoanele cu diabet care fumează au rate mai mari de boli microvasculare și macrovasculare decât fumătorii fără diabet. [133 , 134] În plus, unele studii au sugerat o posibilă relație între fumat și rezistența la insulină și diabet. [133] O meta-analiză a studiilor care evaluează această relație a raportat un risc relativ cumulat de diabet în rândul fumătorilor de 1,44 (IC 95% 1,31-1,58) comparativ cu nefumătorii. În plus, există dovezi ale unui efect doză-răspuns, fumătorii înrăiți având un risc mai mare de diabet decât fumătorii mai ușori (risc relativ 1,61, respectiv 1,29) și foștii fumători (risc relativ 1,23). [135] Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina dacă asocierea dintre fumat și diabet este cauzală și pentru a elucida posibilele mecanisme ale asocierii.

Recent, a fost convocat un atelier de experți pentru a rezuma și a evalua dovezile privind contribuția substanțelor chimice de mediu la epidemiile actuale de diabet și obezitate. Acest grup a raportat că au existat suficiente dovezi ale unei asocieri între anumiți contaminanți de mediu (de exemplu, arsen în zonele cu expunere ridicată, anumiți poluanți organici persistenți, bisfenol A [BPA], unele pesticide) și diabet, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru a demonstra cauzalitatea. Pe de altă parte, dovezile pentru rolul anumitor toxine, în special expunerea in utero la nicotină prin fumatul matern, în cauzarea obezității la oameni sunt mai puternice. [136] Prin creșterea obezității în rândul populației, aceste expuneri ar putea crește indirect incidența diabetului.

VIITORUL CERCETĂRII ÎN DIABET

Traducerea programelor de intervenție a stilului de viață de succes, cum ar fi DPP și DPS, pentru comunitățile cu risc ridicat

este o modalitate promițătoare de a aborda prevalența ridicată și în creștere a diabetului . În sănătatea publică, cercetarea translațională încearcă să aplice programe clinice dovedite și intervenții de sănătate publică

comunitatea mai largă. [137 – 141] Cercetarea translațională folosind programele de învățământ elaborate pentru DPS și DPP este în curs de desfășurare. Aceste studii au arătat rezultate promițătoare, participanții prezentând pierdere în greutate și, în unele studii, reduceri ale TA, FPG, lipidelor plasmatice sau riscul de diabet. [142 – 147]

Pentru a asigura succesul programului, proiectele de cercetare translațională ar trebui să includă componente comune celor mai eficiente programe de stil de viață (vezi Fig. 1-3). O componentă importantă a programelor eficiente de prevenire a diabetului este obiectivele de scădere în greutate pentru participanții supraponderali. În DPP, scăderea măsurilor de adipoziție (în special, greutatea, IMC și circumferința taliei la bărbați și femei și raportul talie-șold și grăsimea subcutanată și viscerală la bărbați) au fost predictori semnificativi ai reducerii riscului de diabet, [91,] iar pierderea în greutate a fost determinată a fi cel mai important factor în reducerea riscului de diabet. [148] Programele de succes de prevenire a diabetului promovează, de asemenea, o activitate fizică crescută , cel mai adesea recomandând o activitate fizică moderată timp de cel puțin 150 min/săptămână. [91 – 93 , 112] Participanții la Studiul de prevenire a diabetului zaharat care au crescut cel mai mult activitatea fizică moderată până la viguroasă au avut o reducere cu 63% până la 65% a incidenței diabetului, comparativ cu alți participanți la studiu. [92] În plus , o dietă sănătoasă, bine echilibrată, săracă în grăsimi (< 30% din caloriile totale din grăsimi și < 10% din caloriile din grăsimi saturate) și bogată în fibre este o componentă importantă a programelor de prevenire a diabetului. Dieta recomandată în DPS (o dietă săracă în grăsimi, bogată în fibre) a fost asociată cu un risc redus de diabet și a avut un efect dependent de doză asupra pierderii susținute în greutate. [149] Programele de succes de prevenire a diabetului folosesc teorii dovedite ale comportamentului de sănătate (de exemplu, modelul Credințele în sănătate [150).] sau modelul Stages of Change al lui Prochaska [151]) pentru a concepe programele de schimbare a comportamentului. Anumite abilități sunt necesare pentru implementarea și menținerea cu succes a schimbărilor de comportament în stilul de viață. De exemplu, indivizii trebuie să fie capabili să identifice barierele în calea schimbării comportamentului și modalitățile de a depăși aceste bariere [152] ; creșterea sprijinului social pentru schimbările stilului de viață sa dovedit a fi un instrument eficient pentru îmbunătățirea - rezultatelor în programele de slăbire și activitate fizică [153 – 155] ; iar în DPP, activitatea fizică a fost asociată în mod semnificativ și pozitiv cu autoeficacitatea exercițiului. [156] În cele din urmă, în mediile LMIC, unde nevoia de programe eficiente de prevenire a diabetului este cea mai mare, intervențiile la nivel comunitar (de exemplu, în cadrul familiilor și în școli, centre comunitare sau clinici) ar trebui să includă informații adaptate cultural, să promoveze implicarea comunității asupra programului și să fie concepute pentru a fi rentabile și ușor de susținut și diseminat.

Pentru ca domeniul de aplicare al problemei diabetului să fie abordat, sunt necesare cercetări viitoare. Deși programele de stil de viață sunt eficiente în reducerea riscului de diabet, ele nu pot preveni complet această afecțiune; după 10 sau mai mulți ani de urmărire, 40% până la 70% dintre participanții la stilul de viață progresează în continuare spre diabet, în ciuda pierderii în greutate și/sau modificării comportamentului în timpul studiului, ceea ce indică faptul că schimbarea stilului de viață poate să nu fie suficientă pentru a preveni diabetul. [113 , 118 , 157] De asemenea, în ciuda efectului pronunțat asupra rezistenței periferice la insulină, [79 , 122] Îmbunătățirile stilului de viață pot avea efecte limitate asupra disfuncției celulelor beta. [158] Cercetările actuale și viitoare privind schimbarea comportamentului și determinanții psihosociali ai creșterii sau scăderii în greutate, alegerile dietei și alte comportamente legate de stilul de viață pot fi utilizate pentru a consolida programele de stil de viață. În plus, sunt necesare alte intervenții, inclusiv terapiile farmaceutice , pentru a aborda lacunele în prevenire. Sunt necesare date de supraveghere mai bune în setările LMIC, unde
datele disponibile indică faptul că majoritatea cazurilor de diabet apar. De asemenea, cercetătorii încep abia să înțeleagă rolul factorilor ocazionali în diferite populații, iar diferențele în modul în care se dezvoltă diabetul în diferite grupuri trebuie studiate (de exemplu, disfuncția celulelor beta poate juca un rol mai important decât rezistența la insulină în dezvoltarea diabetului în populațiile din Asia asiatică [159]). În cele din urmă, este necesar să se abordeze problemele tot mai mari ale alimentației proaste, stilului de viață sedentar și extinderea dimensiunilor corpului în toate regiunile lumii, iar cercetarea este necesară pentru a identifica politici, programe și intervenții eficiente pentru a aborda aceste probleme la nivel mai larg (adică, în orașe, state și țări).

REZUMAT

Diabetul este o problemă gravă de sănătate publică, cu - complicații secundare grave. Povara globală a diabetului zaharat este mare și în creștere, afectând populațiile din fiecare regiune a lumii. Cea mai mare sarcină a diabetului zaharat apare în țările cu LMIC, medii cu resurse limitate și, deseori, povara dublă a sănătății publice a bolilor cronice și transmisibile. Diabetul este cauzat de o confluență de factori, atât genetici, cât și de mediu. Comportamentele stilului de viață, în special inactivitatea fizică și dietele bogate în calorii, sărace în fibre și adipoziția rezultată , înrăutățesc funcția celulelor beta și sensibilitatea la insulină, ducând la o progresie de la toleranța normală la glucoză la prediabet și diabet la persoanele cu risc. Există dovezi puternice din studiile randomizate controlate că diabetul poate fi prevenit, sau cel puțin amânat, prin programe de schimbare a stilului de viață; S-a demonstrat că intervențiile în stilul de viață cu implicare intensivă a participanților (de exemplu, cursuri săptămânale) reduc incidența diabetului cu 30% până la 60% la persoanele cu IGT sau IGT combinat cu glucoză a jeun alterată în comparație cu intervenția scăzută sau fără intervenție. Pentru a aborda această epidemie, sunt necesare cercetări viitoare pentru a înțelege mai bine modul în care diabetul afectează diferite populații și cum să traducă, să disemineze și să susțină în mod eficient programele dovedite de prevenire a diabetului în comunitățile din întreaga lume.

Referințe

1. Conferință de dezvoltare a consensului privind medicamentele antipsihotice și obezitatea și diabetul. *Diabetes Care* 27:596 – 601, 2004.
2. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al: Incidența și factorii de risc pentru diabetul nou debut la pacienții infectați cu HIV: studiul de colectare a datelor privind evenimentele adverse ale medicamentelor anti-HIV (D:A:D). *Diabetes Care* 31:1224 – 1229, 2008.
3. Raportul Comitetului Internațional de Experți privind rolul testului A1C în diagnosticul diabetului zaharat. *Diabetes Care* 32:1327 – 1334, 2009.
4. Asociația Americană de Diabet: Standarde de îngrijire medicală în diabet – 2014. *Diabetes Care* 37 (Supliment 1): S14 – S80, 2014.
5. Organizația Mondială a Sănătății, Federația Internațională de Diabet: *Definiția și diagnosticul diabetului zaharat și al hiperglicemiei intermediare: raportul unei consultări OMS/IDF.* Geneva, Elveția, 2006, Organizația Mondială a Sănătății.
6. UK Prospective Diabetes Study 6. Complicațiile la pacienții cu diabet de tip 2 nou diagnosticați și asocierea lor cu diferiți factori de risc clinici și biochimici. *Diabet Res* 13:1 – 11, 1990.
7. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalența hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet de tip 2 nou prezentați și asocierea cu factorii de risc pentru complicațiile cardiovasculare și diabetice . *J Hypertens* 11:309 – 317, 1993.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Asocierea glicemiei cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observațional prospectiv. *BMJ* 321:405 – 412, 2000.
9. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A și colab.: Diabet zaharat, glucoză a jeun și risc de deces specific. *N Engl J Med* 364:829 – 841, 2011.
10. Loe H: Boala parodontală. A șasea complicație a diabetului zaharat. *Diabetes Care* 16:329 – 334, 1993.
11. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, și colab.: Diabetul de tip 2, controlul glicemic și presiunea continuă pozitivă a căilor respiratorii în apneea obstructivă de somn. *Arch Intern Med* 165:447 – 452, 2005.
12. Jeon CY, Murray MB: Diabetul zaharat crește riscul de tuberculoză activă: o revizuire sistematică a 13 studii

observaționale. *PLoS Med* 5:e152, 2008.
13. Rubin RR, Peyrot M: Calitatea vieții și diabetul. *Diabetes Metab Res Rev* 15:205 – 218, 1999.
14. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ și colab.: Riscul de viață pentru diabet zaharat în Statele Unite. *JAMA* 290:1884 – 1890, 2003.
15. Auditul național al diabetului zaharat 2010 – 2011 raport 2: complicații și mortalitate. 28 septembrie 2012, la https://catalogue.ic.nhs.uk/publications/clinical/diabetes/nati-diab-audi-10-11/nati-diab-aud- 10-11-comp-and-mort-v2.pdf . Accesat în 2013.
16. Centers for Disease Control and Prevention: *National diabet factsheet: National estimations and general information on diabet and prediabetes in the United States, 2011* , Atlanta, GA, 2011, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.

17. Boles M, Pelletier B, Lynch W: Relația dintre riscurile pentru sănătate și productivitatea muncii. *J Occup Environ Med* 46:737 – 745, 2004.
18. Asociația Americană de Diabet: Costurile economice ale diabetului în SUA în 2012. *Diabetes Care* 36:1033 – 1046, 2013.
19. Kumpatla S, Kothandan H, Tharkar S, et al: Costurile tratarii complicațiilor diabetice pe termen lung într-o țară în curs de dezvoltare: un studiu din India. *J Assoc Phys India* 61:16 – 23, 2013.
20. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH și colab.: Efectul unei intervenții multifactoriale asupra mortalității în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* 358:580 – 591, 2008.
21. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al: Intervenție multifactorială și boli cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *N Engl J Med* 348:383 – 393, 2003.
22. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, și colab.: Îmbunătățiri în procesele de îngrijire a diabetului zaharat și rezultate intermediare: Statele Unite, 1988 – 2002. *Ann Intern Med* 144:465 – 474, 2006.
23. Set de măsurare a performanței pentru diabetul la adulți. 21 ianuarie 2005. Accesat în 2012, la www.nyqa.org/pdf-lib/NDQIA%20Diabetes%20DomainFinal2005Measures.pdf .
24. Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH și colab.: Determinanți cu mai multe fațete pentru atingerea controlului glicemic : Studiul internațional privind practicile de management al diabetului (IDMPS). *Diabetes Care* 32:227 – 233, 2009.
25. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al: Mortalitatea globală și regională din 235 de cauze de deces pentru 20 de grupe de vârstă în 1990 și 2010: o analiză sistematică pentru studiul povara globală a bolii 2010. *Lancet* 380:2095 – 2128, 2012.
26. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al: Anii de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY) pentru 291 de boli și leziuni în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru studiul povara globală a bolii 2010. *Lancet* 380:2197 – 20223,.
27. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al: Anii trăiți cu dizabilități (YLDs) for 1160 sechelae of 289 diseases and injuries 1990 – 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 380:2163 , – 2201963.
28. *Riscuri globale pentru sănătate: mortalitate și povara bolii atribuibile unor riscuri majore selectate,* 2010, Organizația Mondială a Sănătății. 2010, la www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf .
29. Narayan KM, Ali MK, Koplan JP: Bolile globale netransmisibile — acolo unde lumile se întâlnesc. *N Engl J Med* 363:1196 – 1198, 2010.
30. Danaei G, Finucane MM, Lu Y și colab.: Tendințe naționale, regionale și globale în prevalența glucozei plasmatice și diabetului zaharat din 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 370 de ani de țară și 2,7 milioane de participanți. *Lancet* 378: 31 – 40, 2011.
31. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ și colab.: Tendințe naționale, regionale și globale în indicele de masă corporală din 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 960 de ani de țară și 9,1 milioane de participanți. *Lancet* 377:557 – 567, 2011.
32. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al: Tendințele naționale, regionale și globale ale tensiunii arteriale sistolice din 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și studii epidemiologice cu 786 de ani de țară și 5,4 milioane de participanți. *Lancet* 377:568 – 577, 2011.
33. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al: Tendințele naționale, regionale și globale ale colesterolului total seric din 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 321 de ani de țară și 3,0 milioane de participanți. *Lancet* 377:578 – 586, 2011.
34. Federația Internațională de Diabet: *Atlasul Diabetului IDF*, ed 6, Bruxelles, Belgia, 2013, Federația Internațională de Diabet.
35. Wild S, Roglic G, Green A, et al: Prevalența globală a diabetului: estimări pentru anul 2000 și proiecții pentru 2030. *Diabetes Care* 27:1047 – 1053, 2004.
36. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD și colab.: Prevalența diabetului zaharat și a glicemiei insuficiente la repaus la adulți din populația SUA: National Health And Nutrition Examination Survey 1999 – 2002. *Diabetes Care* 29:1263 – 1268, 2006.
37. Mather HM, Chaturvedi N, Fuller JH: Mortalitatea și morbiditatea din cauza diabetului la sud-asiaticii și europenii: urmărirea pe 11 ani a Southall Diabetes Survey, Londra, Marea Britanie. *Diabet Med* 15:53 – 59, 1998.
38. Tan CE, Emmanuel SC, Tan BY, et al: Prevalența diabetului și diferențele etnice în factorii de risc cardiovascular. Sondajul național de sănătate din Singapore din 1992. *Diabetes Care* 22:241 – 247, 1999.
39. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ: Estimări globale ale prevalenței diabetului zaharat pentru 2010 și 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87:4 – 14, 2010.
40. *Raportul global de competitivitate: 2009 – 2010*, Geneva, 2009, Forumul Economic Mondial.
41. Shaw J: Epidemiologia diabetului zaharat de tip 2 și a obezității în copilărie. *Pediatr Diabetes* 8(Suppl 9):7 – 15, 2007.
42. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al: Diabetul de tip 2 în rândul copiilor și adolescenților din America de Nord: o analiză epidemiologică și o perspectivă de sănătate publică. *J Pediatr* 136:664 – 672, 2000.
43. Grupul SfDiYS, Liese AD, D'Agostino RB Jr, et al: Povara diabetului zaharat printre tinerii din SUA: estimări de prevalență din studiul SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrie* 118:1510 – 1518, 2006.
44. Hwang CK, Han PV, Zabetian A și colab.: Prevalența diabetului rural se cvintuplă peste douăzeci și cinci de ani în țările cu venituri mici și medii: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012.
45. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM: Mecanisme care leagă obezitatea de rezistența la insulină și diabetul de tip 2. *Nature* 444:840 – 846, 2006.
46. Weber M, Staimez L, Gilligan J, et al: *Medicina stilului de viață și tratamentul intoleranței la glucoză. Manual de medicina stilului de viata si sanatate.* 2011, Taylor și Francis.
47. Amati F, Dube JJ, Coen PM și colab.: Inactivitatea fizică și obezitatea subliniază rezistența la insulină a îmbătrânirii. *Diabetes Care* 32:1547 – 1549, 2009.
48. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, și colab: Deficit de celule beta și apoptoză crescută a celulelor beta la oamenii cu diabet de tip 2. *Diabet* 52:102 – 110, 2003.
49. Jensen CC, Cnop M, Hull RL și colab: Funcția celulelor beta contribuie major la toleranța orală la glucoză la rudele cu risc ridicat din patru grupuri etnice din SUA *Diabet* 51:2170 – 2178, 2002.
50. Staimez LR, Weber MB, Ranjani H și colab.: Reducerea marcată a funcției celulelor β la sud-asiații cu prediabet [rezumat]. *Diabet* 60:A352 – A397, 2011.
51. Weedon MN, McCarthy MI, Hitman G și colab.: Combinarea informațiilor din polimorfismele comune de risc de diabet de tip 2 îmbunătățește predicția bolii. *PLoS Med* 3:e374, 2006.
52. Jafar-Mohammadi B, McCarthy MI: Genetica diabetului zaharat de tip 2 și a obezității - o revizuire. *Ann Med* 40:1 – 9, 2007.
53. Weedon MN: Importanța lui TCF7L2. *Diabet Med* 24:1062 – 1066, 2007.
54. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I și colab: Variant of transcription factor 7-like gene 2 (TCF7L2) confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 38:320 – 323, 2006.
55. *Miturile diabetului* , 2011. www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-myths/ la, www.diabetes.org/ diabet-de bază/diabet-mituri/ .
56. Goldfine AB, Bouche C, Parker RA și colab.: rezistența la insulină este un predictor slab al diabetului de tip 2 la persoanele fără antecedente familiale de boală. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:2724 – 2729, 2003.
57. instrument de screening bazat pe populație pentru prevenire? *Genet Med* 8:102 – 108, 2006.
58. Harrison TA, Hidorff LA, Kim H, et al: Istoricul familial al diabetului zaharat ca instrument potențial de sănătate publică. *Am J Prev Med* 24:152 – 159, 2003.
59. O'Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ: Factori genetici în diabetul de tip 2: sfârșitul începutului? *Science* 307:370 – 373, 2005.
60. Annis AM, Caulder MS, Cook ML și colab.: Istoric familial, diabet și alți factori demografici și de risc printre participanții la Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției 1999 – 2002. *Anterior Chronic Dis* 2: A19, 2005.
61. Barker D: Programarea în utero a bolilor cronice. *Clin Sci* 95:115 – 128, 1998.
62. Jonnalagadda SS, Khosla P: Aportul de nutrienți, compoziția corpului, colesterolul din sânge și nivelurile de glucoză în rândul indienilor adulți din Asia din Statele Unite. *J Immigr Minor Health* 9:171 – 178, 2007.
63. Kalhan R, Puthawala K, Agarwal S și colab.: Profil lipidic modificat, leptina, insulină și antropometrie la descendenții imigranților din Asia de Sud din Statele Unite. *Metabolism* 50:1197 – 1202, 2001.
64. Hales CN, Barker DJ: Diabet zaharat de tip 2 (non-insulino-dependent): ipoteza fenotipului economic. *Diabetologia* 35:595 – 601, 1992.
65. Li Y, Jaddoe VW, Qi L și colab.: Expunerea la foametea chineză la începutul vieții și riscul de sindrom metabolic la vârsta adultă. *Îngrijirea diabetului* 34:1014 – 1018, 2011.
66. Huang C, Li Z, Wang M, et al: Expunerea timpurie a vieții la foametea chineză din 1959-1961 are consecințe pe termen lung asupra sănătății. *J Nutr* 140:1874 – 1878, 2010.
67. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD și colab.: diferențe epigenetice persistente asociate cu expunerea prenatală la foamete la oameni. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:17046 – 17049, 2008.
68. Yajnik CS: Programarea fetală a diabetului zaharat: încă atât de multe de învățat!. *Diabetes Care* 33:1146 – 1148, 2010.
69. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E și colab.: Efectele mediilor tradiționale și occidentale asupra prevalenței diabetului de tip 2 la indienii Pima din Mexic și în SUA *Diabetes Care* 29:1866 – 1871, 2006.
70. Fujimoto WY, Hershon K, Kinyoun J, et al: Diabet zaharat de tip II în Seattle și Tokyo. *Tohoku JExp Med* 141(Suppl):133 – 139, 1983.
71. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL și colab.: Prevalența diabetului zaharat și a toleranței afectate la glucoză în rândul bărbaților japonezi-americani de a doua generație. *Diabet* 36:721 – 729, 1987.
72. Lazar MA: Cum obezitatea cauzează diabetul: nu este o poveste grozavă. *Science* 307:373 – 375, 2005.
73. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al: Revizuirea sistematică a efectelor pe termen lung și a consecințelor economice ale tratamentelor pentru obezitate și implicațiile pentru îmbunătățirea sănătății. *Evaluarea tehnologiei în sănătate* 8:1 – 182, 2004.
74. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, et al: Sănătatea pe tot parcursul vieții și consecințele economice ale obezității . *Arch Intern Med* 159:2177 – 2183, 1999.
75. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ și colab.: Efectul indicelui de masă corporală asupra riscului pe parcursul vieții pentru diabetul zaharat în Statele Unite. *Îngrijirea diabetului* , 2007.
76. Ford ES, Williamson DF, Liu S: Modificarea greutății și incidența diabetului: constatări dintr-o cohortă națională de adulți din SUA. *Am J Epidemiol* 146:214 – 222, 1997.
77. Raportul comisiei de experți privind diagnosticul și clasificarea diabetului zaharat. *Diabetes Care* 26 (Suppl 1):S5 – S20, 2003.
78. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: Rezistența la insulină indusă de lipide: dezlegarea mecanismului . *Lancet* 375:2267 – 2277, 2010.
79. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A și colab.: Îmbunătățirea pe termen lung a sensibilității la insulină prin modificarea stilului de viață al persoanelor cu toleranță redusă la glucoză: rezultate pe 4 ani din Studiul finlandez de prevenire a diabetului. *Diabet* 52:2532 – 2538, 2003.
80. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, et al: Relația dintre gradul de obezitate și acțiunea insulinei in vivo la om. *Am J Physiol* 248:E286 – E291, 1985.
81. Uusitupa M: Stilul de viață contează în prevenirea diabetului de tip 2. *Diabetes Care* 25:1650 – 1651, 2002.
82. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V și colab.: Obezitate, inactivitate și prevalența diabetului și comorbidităților cardiovasculare legate de diabet în SUA, 2000 – 2002. *Diabetes Care* 28:1599 – 1603, 2005.
83. Boffetta P, McLerran D, Chen Y și colab.: Indicele de masă corporală și diabetul în Asia: o analiză transversală combinată a 900.000 de indivizi din consorțiul de cohortă din Asia. *PLoS One* 6:e19930, 2011.
84. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al: Relația dintre distribuția grăsimii corporale și complicațiile metabolice ale obezității. *J Clin Endocrinol Metab* 54:254 – 260, 1982.
85. Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, et al: International Day for the Evaluation of Abdominal Obezity (IDEA): un studiu al circumferinței taliei, bolilor cardiovasculare și diabetului zaharat la 168.000 de pacienți de îngrijire primară din 63 de țări. *Tiraj* 116:1942 – 1951, 2007.
86. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL și colab: Adipozitate viscerală și risc de diabet de tip 2: un studiu prospectiv în rândul japonezilor americani. *Diabetes Care* 23:465 – 471, 2000.
87. Indulekha K, Anjana RM, Surendar J, et al: Asocierea grăsimii viscerale și subcutanate cu intoleranță la glucoză, rezistență la insulină, adipocitokine și markeri inflamatori la indienii asiatici (CURES-113). *Clin Biochem* 44:281 – 287, 2011.
88. Shah A, Hernandez A, Mathur D și colab.: Adipokinele și compoziția grăsimii corporale la sud-asiații: rezultatele studiului privind sindromul metabolic și ateroscleroza la sud-asiații care trăiesc în America (MASALA). *Int J Obes (Londra),* 2011.
89. Montague CT, O'Rahilly S: Pericolele portlines-ului: cauzele și consecințele adipozității viscerale . *Diabet* 49:883 – 888, 2000.
90. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al: Creșterea stresului oxidativ în obezitate și impactul său asupra sindromului metabolic. *J Clin Invest* 114:1752 – 1761, 2004.
91. Fujimoto WY, Jablonski KA, Bray GA și colab: Modificări ale dimensiunii și formei corpului și riscul de diabet în programul de prevenire a diabetului. *Diabet* 56:1680 – 1685, 2007.
92. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA și colab.: Activitatea fizică în prevenirea diabetului de tip 2: Studiul finlandez de prevenire a diabetului. *Diabet* 54:158 – 165, 2005.
93. Roumen C, Blaak EE, Corpeleijn E: Intervenția în stilul de viață pentru prevenirea diabetului: determinanți ai succesului pentru implementarea viitoare. *Nutr Rev* 67:132 – 146, 2009.
94. Oster G, Thompson D, Edelsberg J, și colab: Beneficiile economice și de sănătate pe viață ale pierderii în greutate în rândul persoanelor obeze. *Am J Public Health* 89:1536 – 1542, 1999.
95. Eriksson J, Tuominen J, Valle T și colab: Exerciții de rezistență aerobă sau antrenament de rezistență de tip circuit pentru persoanele cu toleranță redusă la glucoză? *Horm Metab Res* 30:37 – 41, 1998.
96. Lund S, Holman GD, Schmitz O, et al: Contracția stimulează translocarea transportorului de glucoză GLUT4 în mușchiul scheletic printr-un mecanism distinct de cel al insulinei. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:5817 – 5821, 1995.
97. Shepherd PR, Kahn BB: Transportatori de glucoză și acțiunea insulinei – implicații pentru rezistența la insulină și diabetul zaharat. *N Engl J Med* 341:248 – 257, 1999.
98. Schenk S, Horowitz JF: Exercițiul acut crește sinteza trigliceridelor în mușchii scheletici și previne rezistența la insulină indusă de acizii grași. *J Clin Invest* 117:1690 – 1698, 2007.
99. Swartz AM, Strath SJ, Bassett DR, et al: Creșterea mersului zilnic îmbunătățește toleranța la glucoză la femeile supraponderale. *Prev Med* 37:356 – 362, 2003.
100. Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, et al: Mersul zilnic pe jos combinat cu terapia dietetică este un mijloc util pentru pacienții obezi cu NIDDM nu numai pentru a reduce greutatea corporală, ci și pentru a îmbunătăți sensibilitatea la insulină. [comentariu]. *Diabetes Care* 18:775 – 778, 1995.
101. Miyatake N, Nishikawa H, Morishita A și colab: Mersul zilnic reduce zonele de țesut adipos visceral și îmbunătățește rezistența la insulină la subiecții obezi japonezi. *Diabetes Res Clin Pract* 58:101 – 107, 2002.
102. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, et al: Activitatea fizică și boala coronariană la femei: este „ fără durere, fără câștig ” ? [comentariu]. *JAMA* 285:1447 – 1454, 2001.
103. Maeda K, Ohta T, Kawamura T și colab: Efectul reducerii greutății corporale asupra tensiunii arteriale și a datelor biochimice. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 42:534 – 541, 1995.
104. Ohta T, Kawamura T, Hatano K și colab.: Efectele exercițiului asupra factorilor de risc coronarian la subiecții obezi, de vârstă mijlocie. *Jpn Circ J* 54:1459 – 1464, 1990.

105. Hu FB, Sacks F, Willett WC: Grăsimile dietetice și prevenirea bolilor cardiovasculare. Ar fi trebuit luată în considerare conformitatea pacientului . *BMJ* 323:1001 – 1002, 2001.
106. Hu FB: Globalizarea diabetului: rolul dietei, al stilului de viață și al genelor. *Diabetes Care* 34:1249 – 1257, 2011.
107. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K și colab.: Înlocuirea grăsimilor mononesaturate cu alimente saturate afectează sensibilitatea la insulină la bărbați și femei sănătoase: studiul KANWU. *Diabetologia* 44:312 – 319, 2001.
108. Liese AD, Nichols M, Sun X și colab.: Aderarea la dieta DASH este invers asociată cu incidența diabetului de tip 2: studiul aterosclerozei rezistenței la insulină. *Diabetes Care* 32:1434 – 1436, 2009.
109. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N și colab: Reducerea incidenței diabetului de tip 2 cu dieta mediteraneană: rezultate ale studiului randomizat al intervenției nutriționale PREDIMED-Reus. *Îngrijirea diabetului* 34:14 – 19, 2011.
110. Brunner EJ, Mosdol A, Witte DR și colab: Modele alimentare și riscuri de 15 ani de evenimente coronariene majore, diabet și mortalitate. *Am J Clin Nutr* 87:1414 – 1421, 2008.
111. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE și colab.: Prevenirea diabetului de tip 2. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:382 – 393, 2008.
112. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al: Efectele dietei și ale exercițiilor fizice în prevenirea NIDDM la persoanele cu toleranță redusă la glucoză. Studiul Da Qing IGT și Diabet. *Diabetes Care* 20:537 – 544, 1997.
113. Li G, Zhang P, Wang J, et al: Efectul pe termen lung al intervențiilor stilului de viață pentru a preveni diabetul în China Da Qing Diabetes Prevention Study: un studiu de urmărire de 20 de ani. *Lancet* 371:1783 – 1789, 2008.
114. Phillips LS: Comentariu despre: Buchanan (2007) (Cum) putem preveni diabetul de tip 2? Diabet 56:1502 – 1507. *Diabet* 56:e19, 2007.
115. Carr DB, Utzschneider KM, Boyko EJ și colab.: O dietă cu conținut redus de grăsimi și exerciții aerobe la japonezii americani cu toleranță redusă la glucoză scade grăsimea intra-abdominală și îmbunătățește sensibilitatea la insulină, dar nu și funcția celulelor beta. *Diabet* 54:340 – 347, 2005.
116. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE și colab: Reducerea incidenței diabetului de tip 2 cu intervenție în stilul de viață sau metformin. *N Engl J Med* 346:393 – 403, 2002.
117. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al: Studiul finlandez de prevenire a diabetului (DPS): intervenție în stilul de viață și rezultate pe 3 ani privind dieta și activitatea fizică. *Diabetes Care* 26: 3230 – 3236, 2003.
118. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M și colab: Reducerea susținută a incidenței diabetului de tip 2 prin intervenția în stilul de viață: urmărirea studiului finlandez de prevenire a diabetului. *Lancet* 368:1673 – 1679, 2006.
119. Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM și colab.: Diabetul la adulții în vârstă: comparație a clasificării diabetului zaharat din 1997 din Asociația Americană de Diabet cu clasificarea OMS din 1985. *Lancet* 352:1012 – 1015, 1998.
120. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al: Programul indian de prevenire a diabetului arată că modificarea stilului de viață și metformina previn diabetul de tip 2 la subiecții indieni asiatici cu toleranță la glucoză afectată (IDPP-1). *Diabetologia* 49:289 – 297, 2006.
121. Payne WR, Walsh KJ, Harvey JT, et al: Efectul unui program de modificare a stilului de viață cu resurse reduse, care încorporează antrenamentul de rezistență la gimnaziu și la domiciliu asupra riscului de diabet de tip 2 la adulții australieni. *Diabetes Care* 31:2244 – 2250, 2008.
122. Oldroyd JC, Unwin NC, White M și colab.: Studiu controlat randomizat care evaluează intervențiile în stilul de viață la persoanele cu toleranță redusă la glucoză. *Diabetes Res Clin Pract* 72:117 – 127, 2006.
123. Herder C, Peltonen M, Koenig W, et al: Efectul antiinflamator al modificărilor stilului de viață în Studiul finlandez de prevenire a diabetului. *Diabetologia* 52:433 – 442, 2009.
124. Hamalainen H, Ronnemaa T, Virtanen A și colab: Îmbunătățirea fibrinolizei printr-o intervenție intensivă în stilul de viață la subiecții cu toleranță redusă la glucoză. Studiul finlandez de prevenire a diabetului. *Diabetologia* 48:2248 – 2253, 2005.
125. Lindgren P, Lindstrom J, Tuomilehto J, et al: Intervenția stilului de viață pentru a preveni diabetul la bărbați și femei cu toleranță redusă la glucoză este rentabilă. *Int J Technol Assess Health Care* 23:177 – 183, 2007.
126. Ramachandran A, Snehalatha C, Yamuna A, et al: Cost-eficacitatea intervențiilor în prevenirea primară a diabetului în rândul indienilor din Asia: în cadrul rezultatelor studiilor Programului indian de prevenire a diabetului (IDPP). *Îngrijirea diabetului*, 2007.
127. Grupul de cercetare al programului de prevenire a diabetului zaharat: raportul cost-eficacitate în cadrul testului a intervenției în stilul de viață sau metformină pentru prevenirea primară a diabetului de tip 2. *Diabetes Care* 26:2518 – 2523, 2003.
128. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Federația Internațională de Diabet: un consens privind prevenirea diabetului de tip 2. *Diabet Med* 24:451 – 463, 2007.
129. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB și colab: Asocierea timpului de somn cu diabetul zaharat și toleranța afectată la glucoză. *Arch Intern Med* 165:863 – 867, 2005.
130. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al: Un studiu prospectiv al duratei de somn auto-raportate și al diabetului incident la femei. *Diabetes Care* 26:380 – 384, 2003.
131. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impactul datoriei de somn asupra funcției metabolice și endocrine. *Lancet* 354:1435 – 1439, 1999.
132. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, et al: Consecințele metabolice ale lipsei de somn. *Sleep Med Rev* 11:163 – 178, 2007.
133. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL: Fumatul și diabetul. *Diabetes Care* 22:1887 – 1898, 1999.
134. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL: Fumatul și diabetul. *Diabetes Care* 27 (Suppl 1): S74 – S75, 2004.
135. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA și colab.: Fumatul activ și riscul de diabet de tip 2: o revizuire a sistemului și meta-analiză. *JAMA* 298:2654 – 2664, 2007.
136. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, et al: Rolul substanțelor chimice de mediu în diabet și obezitate : o revizuire a atelierului Programului național de toxicologie. *Environ Health Perspect* 120:779 – 789, 2012.
137. Narayan KM, Gregg EW, Engelgau MM, și colab.: Cercetarea traducerii pentru boala cronică: cazul diabetului. *Diabetes Care* 23:1794 – 1798, 2000.
138. Narayan KM, Benjamin E, Gregg EW și colab.: Cercetarea traducerii diabetului: unde suntem și unde vrem să fim? *Ann Intern Med* 140:958 – 963, 2004.
139. Garfield SA, Malozowski S, Chin MH și colab.: Considerații pentru cercetarea translațională a diabetului zaharat în setările din lumea reală. *Diabetes Care* 26:2670 – 2674, 2003.
140. Ogilvie D, Craig P, Griffin S, et al: Un cadru translațional pentru cercetarea în sănătatea publică. *BMC Public Health* 9:116, 2009.
141. Woolf SH: Sensul cercetării translaționale și de ce contează. *JAMA* 299:211 – 213, 2008.
142. Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyovalti E și colab.: Intervenția stilului de viață pentru prevenirea diabetului de tip 2 în asistența medicală primară: urmărirea de un an a Programului național finlandez de prevenire a diabetului (FIN-D2D). *Diabetes Care* 33:2146 – 2151, 2010.
143. Ali MK, Echouffo-Tcheugui J, Williamson DF: Cât de eficiente au fost intervențiile legate de stilul de viață în medii reale care au fost modelate pe programul de prevenire a diabetului? *Health Aff (Millwood)* 31:67 – 75, 2012.
144. Boltri JM, Davis-Smith YM, Seale JP și colab.: Prevenirea diabetului într-un cadru bazat pe credință: rezultate ale cercetării translaționale. *J Public Health Manag Pract* 14:29 – 32, 2008.
145. Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, et al: Translating the Diabetes Prevention Program into community. Studiul pilot DEPLOY. *Am J Prev Med* 35:357 – 363, 2008.
146. Mau MK, Keawe'aimoku Kaholokula J, West MR, et al: Traducerea prevenirii diabetului în comunitățile native din Hawaii și din Insulele Pacificului: proiectul pilot PILI 'Ohana. *Prog Community Health Partnersh* 4:7 – 16, 2010.
147. Harati H, Hadaegh F, Momenan AA și colab: Reducerea incidenței diabetului de tip 2 prin intervenția în stilul de viață într-o comunitate din Orientul Mijlociu. *Am J Prev Med* 38:628 – 636, 2010.
148. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL și colab.: Efectul pierderii în greutate cu intervenția în stilul de viață asupra riscului de diabet. *Diabetes Care* 29:2102 – 2107, 2006.
149. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG și colab.: Dieta bogată în fibre și cu conținut scăzut de grăsimi prezice pierderea în greutate pe termen lung și scăderea riscului de diabet de tip 2: Studiul finlandez de prevenire a diabetului. *Diabetologia* 49:912 – 920, 2006.
150. Rosenstock IM: De ce oamenii folosesc serviciile de sănătate. *Milbank Mem Fund Q* 44(Suppl):94 – 127, 1966.
151. Prochaska JO, DiClemente CC: Etape și procese de auto-schimbare a fumatului: spre un model integrativ de schimbare. *J Consult Clin Psychol* 51:390 – 395, 1983.
152. Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS și colab.: Implementarea ghidurilor de nutriție pentru copii și adulți ale Asociației Americane de Inimă: o declarație științifică a Comitetului de nutriție al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism, Consiliul pentru Boli Cardiovasculare la Tineri, Consiliul pentru Arterioscleroză, Tromboză și Biologie Vasculară, Consiliul pentru Nursmiologie și Prevenție, Consiliul pentru Epidemia și Prevenție Cardiovasculară. Cercetarea tensiunii arteriale. *Tiraj* 119:1161 – 1175, 2009.
153. Wing RR, Jeffery RW: Beneficiile recrutării de participanți cu prietenii și creșterea sprijinului social pentru pierderea și întreținerea în greutate. *J Consult Clin Psychol* 67:132 – 138, 1999.
154. Wallace JP, Raglin JS, Jastremski CA: Aderarea la douăsprezece luni a adulților care s-au alăturat unui program de fitness cu un soț vs fără soț. *J Sports Med Phys Fitness* 35:206 – 213, 1995.
155. Unger JB, Johnson CA: Relații sociale și activitate fizică la membrii clubului de sănătate. *Am J Health Promot* 9:340 – 343, 1995.
156. Delahanty LM, Conroy MB, Nathan DM: Predictorii psihologici ai activității fizice în programul de prevenire a diabetului. *J Am Diet Assoc* 106:698 – 705, 2006.
157. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF și colab.: Urmărirea pe 10 ani a incidenței diabetului și a pierderii în greutate în Studiul privind rezultatele programului de prevenire a diabetului. *Lancet* 374:1677 – 1686, 2009.
158. Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC, et al: Rolul secreției de insulină și al sensibilității în evoluția - diabetului de tip 2 în programul de prevenire a diabetului: efectele intervenției în stilul de viață și metforminul. *Diabet* 54:2404 – 2414, 2005.
159. Amutha A, Ranjani H, Anjana RM și colab: Asociații ale funcției celulelor β și rezistenței la insulină cu diabet zaharat de tip 2 și prediabet în rândul indienilor asiatici. *Diabetes Technol Ther* 15:315 – 322, 2013.

2 Rezistenta la insulina

Fiziopatologie, mecanisme moleculare, perspective genetice

Hans-Ulrich Häring și Baptist Gallwitz

FACTORI GENETICI, 10
REZISTENTA LA INSULINA, 10
Semnalizarea insulinei și celulare
Mecanisme ale insulinei
Rezistență, 12
Receptorul de insulină, insulina
Substraturi de receptor și PKB/AKT
proteine, 13
TRANSPORTUL GLUCOZEI, 14
ROLUL ADIPOCITULUI ȘI
OBEZITATEA ÎN DIABETUL DE TIP 2, 14
CONTRIBUȚIA SPECIFICILOR
ȚESUTURILOR ȘI ORGALOR LA
REZISTENTA LA INSULINĂ, 16
Mușchi, 16
țesut adipos, 17
Ficat, 17
Creier, 18
DISFUNCȚIA CELULEI BETA ÎN
DIABET DE TIP 2, 19
Rolul secreției de insulină și
Celula beta în diabetul de tip 2, 19
Pulsatility, 19
Glucose-Dependent Insulin
Secretion, 19
Proinsulin-to-Insulin Ratio, 19
Incretin Hormones and Type 2
Diabetes, 20
Beta Cell Mass, 20
Glucose Toxicity, 20
Lipotoxicity, 20
SUMMARY, 21
REFERENCES, 21

Diabetul zaharat de tip 2 este o tulburare cronică a metabolismului glucozei, fără deficitul absolut de insulină, tipic pentru diabetul de tip 1. Mai degrabă, diabetul de tip 2 se caracterizează printr-o eficacitate redusă a acțiunii insulinei în diferite țesuturi periferice (rezistență la insulină), precum și o tulburare a funcției celulelor beta. Aceste două caracteristici fisiopatologice importante ale diabetului de tip 2 au ca rezultat un dezechilibru între disponibilitatea și cererea de insulină. Manifestarea clinică a bolii apare mai ales în decada a patra până la a cincea de viață, deși date recente alarmante arată o creștere a obezității și a diabetului de tip 2 chiar și la adolescenți.

FACTORI GENETICI

Diabetul de tip 2 este o boală poligenetică cu fenotipuri eterogene și interacțiuni diferite genă-mediu. O predispoziție genetică ridicată pentru diabetul de tip 2 a fost demonstrată în studiile populației (de exemplu, indienii Pima) și în studiile de familie. Rudele de gradul I ale pacienților cu diabet de tip 2 au un risc semnificativ mai mare de diabet de tip 2 decât persoanele fără risc ereditar sau genetic. [1] Studiile pe gemeni au evidențiat o concordanță mult mai mare a diabetului la gemenii homozigoți în comparație cu gemenii heterozigoți. [2] Deși existența acestor factori genetici este cunoscută de mult timp, a fost dificil să se identifice genele specifice diabetului de tip 2 până de curând, când analizele la nivel de genom și proiectul genomului uman au condus la progrese în acest domeniu. [3,4]

Cel mai mare succes în genetica diabetului de tip 2 a apărut din dezvoltarea și utilizarea matricelor de polimorfism cu o singură nucleotidă de înaltă densitate (SNP) în cohorte mari de caz-control. Majoritatea variantelor de gene ar putea fi confirmate în multe etnii , în timp ce altele, probabil din cauza frecvențelor alelelor de risc divergente, pot avea o relevanță mai mare pentru anumite grupuri etnice. [4]

Studiile recente au furnizat, de asemenea, dovezi că SNP-urile asociate cu riscul de diabet acționează într-o manieră aditivă pentru a crește riscul de diabet. [4–6] Deși contribuie semnificativ la riscul de diabet de tip 2, aceste interacțiuni genă-genă nu permit încă o predicție substanțial mai bună a bolii decât factori clinici de risc (de exemplu, indicele de masă corporală [IMC], vârstă, sex, antecedente familiale de diabet zaharat, glicemie, tensiune arterială [TA], trigliceride plasmatice), [4,7–9] nici nu explică ereditatea diabetului de tip 2. [4,5]

În plus, unele dintre genele relevante pentru diabet sunt - susceptibile la o reglare epigenetică persistentă și parțial ereditară - adică metilarea ADN-ului și modificările histonelor - astfel încât interacțiunile genă-mediu sunt factori suplimentari importanți care contribuie la complexitatea geneticii diabetului de tip 2. [4,10–12]

Studiile de asociere la nivelul genomului au identificat o serie de loci de risc de diabet de tip 2 care sunt în cea mai mare parte asociate cu funcția afectată a celulelor beta pancreatice. [3,13–43]

Deși mecanismele de bază prin care variațiile genetice comune din cadrul acestor loci afectează funcția celulelor beta nu sunt complet înțelese, variantele de risc pot modifica secreția de insulină stimulată de glucoză, [3,17,18,20,34–38.] conversie proinsulină, [3,44–46] și secreţia incretină sau acţiunea incretină. [3] Tabelul 2-1 rezumă cele mai importante gene ale diabetului și rolurile lor funcționale. [4]

În studiile recente, a devenit evident că variantele genetice ale mai multor gene de risc pentru diabet pot prezice rezultatul tratamentului cu medicamente pentru scăderea glicemiei. Răspunsul la terapia cu tiazolidindionă a fost asociat cu variații ale receptorului gamma activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR -γ) [3,47,48] în unele studii, dar nu în toate. [3,49,50] Variantele genetice ale factorului de transcripție 7-like 2 (TCF7L2, un factor de transcripție implicat în calea de semnalizare Wnt și cel mai important marker genetic asociat cu diabetul de tip 2) au fost raportate că influențează severitatea bolii și controlul terapeutic, [3,51.] inclusiv intervenția în stilul de viață, [3,52] și răspunsul la sulfoniluree și posibil terapii pe bază de incretină. [3,53]

REZISTENTA LA INSULINA

Diabetul de tip 2, conform înțelegerii noastre actuale, este o boală multifactorială caracterizată prin rezistență la insulină de diferite grade în diferite organe. [54] Rezistența la insulină este la majoritatea pacienților însoțită în continuare de obezitate centrală,

TABELUL 2-1 Efectele polimorfismelor cu un singur nucleotidă (SNP) în genele de diabet de tip 2 confirmate asupra trăsăturilor prediabetice

GENĂ	LOCALIZARE PE CROMOZOM	EXPRESIA ȚESUTULUI (SISTEMUL REPRODUCTIV NU ESTE INCLUS)	VARIANTE (FRECVENȚA ALELEI DE RISC APROXIMAȚIE ÎN EUROPENI)	EFECTE ALELEI DE RISC
ADAMTS9	3	Muschi scheletici, san, timus, rinichi, prostata, pancreas, inima, plamani, maduva spinarii, creier, toate tesuturile fetale	rs4607103 (80%)	Necunoscut
CAPN10	2	Timus, colon, vezica urinara, creier, splina, prostata, muschi scheletici, pancreas, inima, ganglioni limfatici, plamani, rinichi	rs3792267 (70%), rs3842570 (40%), rs5030952 (90%)	Secreția de insulină stimulată de glucoză # ; conversie proinsulină # ; sensibilitatea la insulină a întregului corp #
CDC123 \CAMK1D	10	Măduvă osoasă, mușchi neted, rinichi, prostată, colon, vezică urinară, splină, plămâni, ganglioni limfatici, piele, sân, creier, ficat, timus și piele, retină, splină, mușchi scheletici, plămâni	rs12779790 (20%)	Secreția de insulină #
CDKAL1	6	Măduvă osoasă, sân, ficat, splină, prostată, retină, creier, plămân, rinichi, timus, pancreas, mușchi scheletici	rs7754840 (30%)	Secreția de insulină stimulată de glucoză # ; conversie proinsulină #
CDKN2A/ CDKN2B	9	omniprezent; vezică urinară, colon, plămân, splină, piele, ficat, sân, mușchi scheletic, prostată, rinichi, creier, pancreas, țesut adipos	rs10811661 (80%)	Secreție de insulină stimulată de glucoză #
ENPP1	6	Glanda tiroida, rinichi, muschi scheletici, san, ficat, piele, timus, glanda salivara, capilare cerebrale	rs1044498/K121Q (10%)	Sensibilitatea la insulină a întregului corp # ; secreție de insulină #
FTO	16	Creier, pancreas, mușchi scheletici, prostată, retină, inimă, piele, sân, plămân, rinichi, ficat, timus, creier fetal, rinichi fetal, ficat fetal	rs8050136 (40%), rs9939609 (40%)	Masa totală de grăsime " ; aportul de energie " ; sensibilitate la insulină cerebrocorticală #
HHEX	10	Glanda tiroidă, creier, ganglion limfatic, splină, ficat, plămân, rinichi, sân, pancreas, timus, piele, prostată, pancreas fetal	rs7923837 (60%)	Secreție de insulină stimulată de glucoză #
HNF18	17	Colon, rinichi, ficat, timus, retină, pancreas, prostată, plămân	rs757210 (40%)	Necunoscut
IGF2BP2	3	Mușchi netezi, colon, plămâni, retină, mușchi scheletici, piele, rinichi, timus, ficat fetal, creier fetal, pancreas	rs4402960 (30%)	Secreție de insulină stimulată de glucoză #
JAZF1	7	Ganglioni limfatici, retină, pancreas, timus, creier, piele, ficat, mușchi scheletici, plămâni, splină, prostată	rs864745 (50%)	Secreția de insulină #
KCNJ11	11	Pancreas, inimă, glanda pituitară, mușchi scheletici, creier, mușchi netezi	rs5219/E23K (50%)	Secretia de insulina # ; dependent de glucoză ; suprimarea secreției de glucagon #
KCNQ1	11	Glanda tiroidă, măduvă osoasă, prostată, inimă, pancreas, plămân, timus, piele, ficat, rinichi	rs2237892 (90%), rs151290 (80%)	Secretia de insulina # ; secretie de incretină #
MTNR1B	11	Retină, creier, pancreas	rs10830963 (30%), rs10830962 (40%), rs4753426 (50%)	Secreție de insulină stimulată de glucoză #
NOTCH2	1	Plămân, piele, glanda tiroidă, mușchi scheletic, mușchi neted, rinichi, vezică urinară, ganglioni limfatici, sân, colon, prostată, splină, creier, timus, inimă, ficat, pancreas	rs10923931 (10%)	Necunoscut
PPRG	3	Țesut adipos, colon, plămân, rinichi, sân, splină, piele, prostată, măduvă osoasă, creier, mușchi scheletici, ficat	rs1801282/P12A (80%)	Sensibilitatea la insulină a întregului corp # ; sensibilitatea la insulină a țesutului adipos # ; clearance-ul insulinei #
SLC30A8	8	Pancreas, rinichi, plămân, sân, amigdala	rs13266634/R325W (70%)	Secreția de insulină stimulată de glucoză # ; conversie proinsulină #
TCF7L2	10	Creier, plămân, măduvă osoasă, glanda tiroidă, colon, pancreas, piele, sân, rinichi, ficat, timus, prostată	rs7903146 (30%), rs12255372 (30%), rs7901695 (30%)	Secreția de insulină stimulată de incretină # ; conversie proinsulină # ; sensibilitatea la insulină a întregului corp # ; sensibilitate hepatică la insulină #
THADA	2	Omniprezentă	rs7578597/T1187A (90%)	Necunoscut
TSPAN8/ LGR5	12	Maduva spinarii, colon, muschi scheletici, prostata, ficat, plamani, pancreas, rinichi, muschi scheletici, piele, creier, maduva spinarii	rs7961581 (30%)	Secreția de insulină #
WFS1	4	Omniprezentă	rs10010131 (60%)	Secreția de insulină stimulată de incretină #

Date de la Staiger H, Machicao F, Fritsche A, Häring HU: Pathomechanisms of type 2 diabet genes, *Endocr Rev* 30:557, 2009.

hipertensiune arterială, dislipidemie și alți factori de risc pentru boli cardiovasculare. Prezența comună a acestor factori de risc cu sau fără diabet de tip 2 manifest este rezumată prin termenul „sindrom metabolic”. Sindromul metabolic este o tulburare metabolică multifactorială cu un risc crescut de boală cardiovasculară de două ori până la patru ori (vezi capitolul 4).

Hormonul insulina are o serie de efecte celulare și reglează nu numai metabolismul glucozei, ci și metabolismul lipidic și proteic, precum și sinteza și lipoliza ADN-ului (Fig. 2-1). [54] Orice defect al acestor diferite efecte celulare ale acțiunii insulinei poate fi văzut ca rezistență la insulină. În medicina experimentală, standardul de aur pentru măsurarea și cuantificarea rezistenței la insulină este tehnica clampului euglicemic al glucozei. Această tehnică este prea complicată și necesită timp și personal pentru practica clinică de zi cu zi; prin urmare, au fost dezvoltate o serie de teste mai simple pentru determinarea rezistenței la insulină. Acestea se bazează în esență pe presupunerea că există o relație curbilinie între sensibilitatea la insulină și secreția de insulină. La pacienții sănătoși, este posibil să se calculeze sensibilitatea la insulină din concentrația de glucoză în plasmă cu o formulă specială pentru o relație hiperbolică. Cu toate acestea, această formulă nu este aplicabilă pacienților cu o tulburare a toleranței la glucoză și diabet, deoarece prezintă o tulburare a secreției de insulină de diferite grade, pe lângă faptul că sunt rezistente la insulină . Testele simple disponibile în prezent pentru a determina rezistența la insulină la pacienții cu diabet zaharat se bazează pe măsurătorile concentrațiilor de glucoză și insulină din plasmă a jeun - (evaluarea modelului homeostatic [HOMA]) [55] sau la finalizarea unui test oral de toleranță la glucoză (OGTT) cu măsurători ale concentrațiilor de glucoză în plasmă și de insulină (de exemplu, HOMA-IR [model HOMA pentru rezistența la insulină], indicele de sensibilitate la insulină [ISI][0,120], indicele Matsuda și indicele Stumvoll). [56 – 58] Întrucât tehnica de fixare a glucozei este o metodă de încredere pentru cuantificare
de rezistență la insulină, testele simple menționate anterior nu permit o cuantificare exactă pentru un singur individ. Prin urmare, determinarea rezistenței la insulină cu aceste teste într-un cadru clinic individual este fezabilă numai în situații speciale. Sursele frecvente de eroare includ, de exemplu, performanța incorectă a OGT care va duce în cele din urmă la concluzii greșite în determinarea rezistenței la insulină. În practica clinică de zi cu zi, rezistența la insulină poate fi detectată mai ușor cu simptome precum obezitatea centrală sau alți factori ai sindromului metabolic. Deciziile terapeutice se bazează în principal pe aceste caracteristici vizibile clinic și vor conduce la recomandări de modificări ale stilului de viață, scăderea greutății corporale și intervenții farmacologice cu medicamente orale pentru scăderea glicemiei, cum ar fi metformina. Trebuie menționat că rezistența la insulină poate varia considerabil în funcție de nivelul de fitness și activitate fizică al pacientului, greutatea corporală și starea generală de sănătate (de exemplu, infecții acute și cronice, tumori). Rezistența la insulină este un factor de risc comun și important pentru dezvoltarea diabetului de tip 2 și a bolilor cardiovasculare. [59 – 63] Cu toate acestea, rezistența la insulină nu duce întotdeauna la diabet, chiar dacă obezitatea este cel mai important factor de risc. Doar pacienții cu o tulburare a secreției de insulină sau alți factori de risc vor dezvolta diabet.

Semnalizarea insulinei și mecanismele celulare ale rezistenței la insulină

Efectele insulinei sunt transmise prin legarea insulinei la un - receptor transmembranar specific de insulină. Receptorul aparține familiei de receptori tirozin kinazei, ca și receptorii pentru mulți factori de creștere. [64] Receptorul activ este un dimer din două subunități combinate. Efectele insulinei în organismul intact sunt mediate aproape exclusiv prin receptorul de insulină, dar pot fi mediate și de receptorii hibrizi care sunt formați dintr-o subunitate a receptorului de insulină și

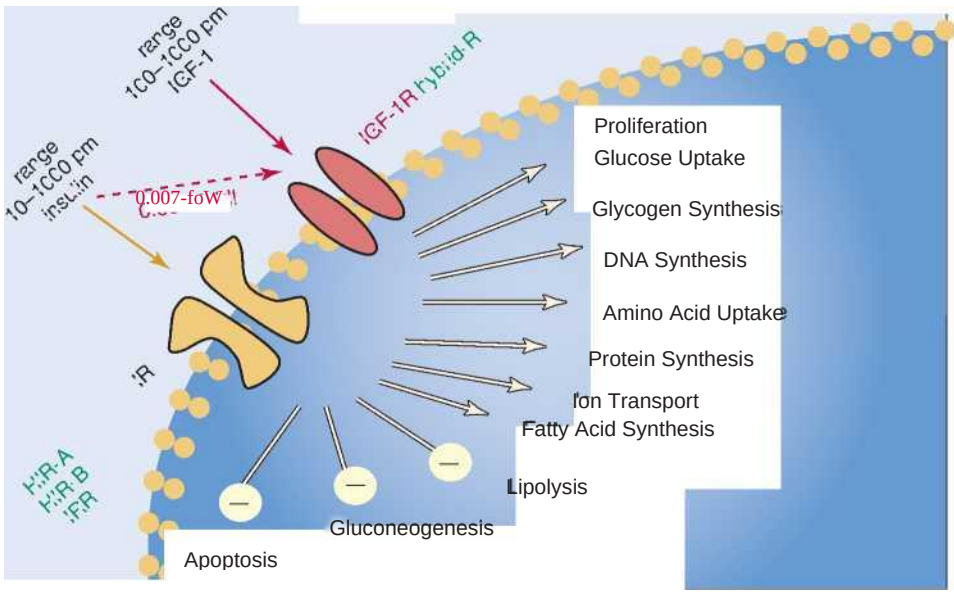


FIGURE 2-1 Insulin receptor–mediated effects. The binding of a ligand to its receptor triggers the activation of signaling pathways through effector proteins that transduce signals to several intracellular second-messenger systems, which eventually lead to biologic actions. The figure shows the insulin receptor with three different isoforms (IRR, HIR-A, and HIR-B) as well as the structurally and functionally similar receptor for insulin-like growth factor (IGF-1). The biologic actions triggered by ligand binding of insulin are depicted in a schematic manner.

o altă subunitate a receptorului pentru factorul de creștere asemănător insulinei (IGF-1). Insulina se leagă cu afinitate mare de propriul receptor și cu o afinitate de 100 până la 150 de ori mai mică de receptorul IGF-1 . Prin urmare, legarea insulinei de receptorul IGF-1 nu joacă un rol notabil la concentrațiile fiziologice ale insulinei în plasmă în comparație cu efectele IGF-1 la propriul receptor. [65] Afinitatea față de receptorii hibrizi insulină-IGF-1 se află între cea pentru receptorul de insulină și cea pentru receptorul IGF-1. Legarea insulinei de receptorul său duce la o cascadă de semnale celulare care sunt în mare parte evenimente de fosforilare și defosforilare. Proteinele de andocare IRS-1 la IRS-4 (substraturi ale receptorilor de insulină) au fost detectate ca substraturi intracelulare primare pentru semnalizarea postreceptorului. Acestea transmit semnalul de insulină în aval în diferite compartimente celulare după fosforilarea de către receptorul de insulină activat. [66 , 67] Există două căi distinct diferite în transmiterea semnalului intracelular al insulinei. O cale transmite efectele metabolice ale insulinei prin moleculele de semnalizare AKT/PKB; cealaltă cale transmite efectele mitogenice ale insulinei prin intermediul proteinelor de semnalizare Ras/Raf/MAP kinaza (Fig. 2-2). [54 , 65 , 67] Prin urmare, rezistența la insulină poate duce la o reducere a efectelor metabolice, precum și a efectelor mitogene. Deoarece redundanțele și mecanismele de compensare sunt prezente în întregul sistem de transducție a semnalului intracelular a semnalului de insulină, o perturbare a unui singur element de transmisie nu are ca rezultat neapărat rezistența la insulină. În funcție de defectele de transducție a semnalului insulinei, efectele metabolice și mitogenice ale insulinei pot fi afectate în diferite grade. [68 , 69]

Receptorul de insulină, substraturile receptorilor de insulină și proteinele PKB/AKT

Au fost efectuate numeroase investigații pentru a investiga eventualele mutații ale genei pentru receptorul de insulină în diabetul de tip 2. S-au găsit doar foarte puține mutații care sunt asociate cu dezvoltarea rezistenței la insulină sau a diabetului de tip 2. [70 - 72] În plus, majoritatea studiilor nu au arătat o reducere semnificativă a moleculelor receptorului de insulină în țesuturile și organele țintă periferice pentru acțiunea insulinei. [73 - 75] Prin urmare, modificările cantitative ale expresiei receptorului de insulină și mutațiile receptorului de insulină nu sunt responsabile pentru dezvoltarea rezistenței la insulină în diabetul de tip 2. Este interesant de observat că o reducere a autofosforilării receptorilor de insulină a fost detectată in vitro în țesuturile de la pacienții cu diabet de tip 2 în numeroase investigații anterioare. [76 , 77] Se emite ipoteza că autofosforilarea redusă a receptorului de insulină este responsabilă de perturbarea transducției semnalului de insulină și, în consecință, de dezvoltarea rezistenței la insulină. Reducerea autofosforilării și autoactivarii receptorului de insulină este parțial cauzată de modificări ale moleculei receptorului printr-o fosforilare crescută a reziduurilor de serină. [78 , 79] Modificările în activitatea receptorului de insulină sunt cel mai probabil fenomene secundare rezultate din modificările metabolice în diabetul de tip 2 (de exemplu, hiperglicemie, dislipidemia). Studiile care demonstrează normalizarea activității receptorilor de insulină după intervenții în stilul de viață susțin această ipoteză. [80 - 82] Numai la pacienții rari cu sindroame severe de rezistență la insulină au fost detectate mutații ale receptorului de insulină care sunt asociate cu o afinitate de legare redusă

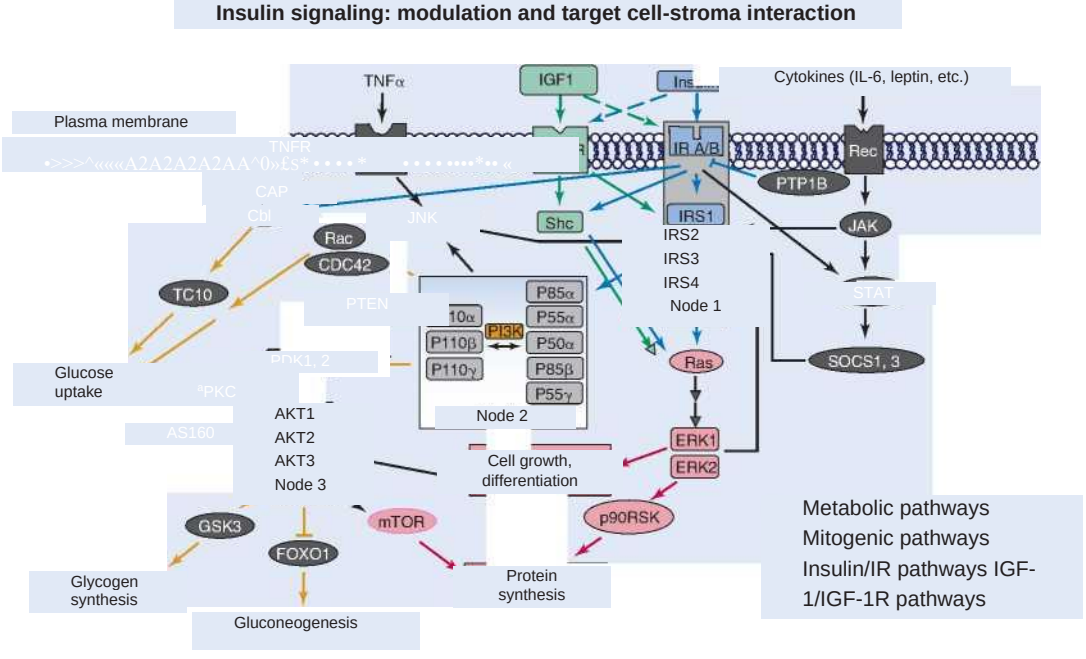


FIGURE 2-2 Insulin signaling: modulation and target cell–stroma interaction. Critical nodes form an important part of the signaling network that functions downstream of the insulin receptor (IR) and the insulin-like growth factor 1 (IGF1) receptor (IGF-1R). The important metabolic and mitogenic pathways are shown. Three important nodes in the insulin pathway are the IR and the IR substrates (IRS) 1 to 4 (node 1); the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) with its several regulatory and catalytic subunits (node 2); and the three AKT/protein kinase B (PKB) isoforms (node 3). Downstream or intermediate effectors, as well as modulators, of these critical nodes include atypical protein kinase C (aPKC), AKT substrate of 160 kDa (AS160), Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming sequence homologue (Cbl), Cbl-associated protein (CAP), cell-division cycle 42 (CDC42), extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1 and ERK2), forkhead box O1 (FOXO1), glycogen synthase kinase 3 (GSK3), Janus kinase (JAK), c-Jun-N-terminal kinase (JNK), mammalian target of rapamycin (mTOR), p90 ribosomal protein S6 kinase (p90RSK), phosphoinositide-dependent kinase 1 and 2 (PDK1, 2), phosphatase and tensin homologue (PTEN), protein tyrosine phosphatase-1B (PTP1B), Ras, Rac, Src-homology-2-containing protein (Shc), suppressor of cytokine signaling (SOCS), signal transducer and activator of transcription (STAT), and Ras homologue gene family, member Q (ARHQ; also called TC10). IL = Interleukin; TNFa = tumor necrosis factor a; TNFR=TNF-a receptor. *(Modified from Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR: Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action.* Nat Rev Mol Cell Biol *7:85–95, 2006.)*

de insulină la receptorul de insulină sau la o autofosforilare și autoactivare diminuată a receptorului de insulină. Aceste sindroame severe de rezistență la insulină, denumite și *rezistență la insulină de tip A,* conduc cel mai adesea la tulburări de metabolizare a glucozei în timpul adolescenței și sunt adesea asociate cu acanthosis nigricans și hiperandrogenism la femei. [70, 78] Alte mutații foarte rare ale receptorului de insulină care implică o pierdere completă a funcției duc la boli severe, cum ar fi spiridușul. [83]

Studiile funcționale privind activarea IRS-urilor și a fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI 3-kinaza) care se leagă de IRS au fost efectuate predominant în celulele musculare și adipocite ale pacienților cu diabet de tip 2. Aceste studii in vitro au evidențiat o activare redusă a IRS-1 și IRS-2, precum și o activitate redusă a PI 3-kinazei/PKB (PKB = protein kinaza B) în diabetul de tip 2. [68, 72, 84–87] Defectele în cascada de semnalizare a insulinei sunt, prin urmare, deja prezente în primii pași ai transmiterii semnalului în rezistența la insulină și diabetul de tip 2. În afară de aceste constatări, polimorfismele genetice în genele pentru proteinele IRS și complexul PI 3-kinaza/PKB/AKT au fost găsite în diabetul de tip 2 - de exemplu, Gly972Arg pentru IRS-1 și Met326Iso pentru PI 3-kinaza. [88–91] Incidența și relevanța funcțională a acestor polimorfisme este foarte eterogenă în diferite populații. Aceste studii sugerează că activarea diminuată a IRS-1, IRS-2 și PI 3-kinazei/AKT în celulele musculare, hepatocite și adipocite poate fi secundară modificărilor semnalului reglator în tulburările metabolice. Este interesant de observat că o perturbare a căii semnalului metabolic prin IRS/PI 3-kinaza/AKT este prezentă în rezistența la insulină în diabetul de tip 2, în timp ce calea mitogenă a semnalului insulinei prin kinaza MAP nu este afectată. Pe scurt, în rezistența la insulină, se constată o acțiune celulară redusă a insulinei în ceea ce privește efectele metabolice, dar nu și mitogenice ale insulinei. [68]

TRANSPORTUL GLUCOZEI

Activarea cascadei de transducție a semnalului insulinei duce la transportul glucozei în celulă. Efectul insulinei asupra sistemului de transport al glucozei este mediat de o translocare a transportatorilor de glucoză din bazinele intracelulare la membrana plasmatică, pe de o parte, și de activarea -transportatorilor din membrana plasmatică, pe de altă parte. [64, 65] Există cel puțin 12 proteine transportoare de glucoză diferite în țesuturi diferite. [92] Transportorul de glucoză dependent de insulină GLUT-4 este cel mai răspândit transportator de glucoză și este responsabil pentru cea mai mare proporție a transportului de glucoză în țesutul muscular și adipos. În plus, sunt cunoscuți transportori de glucoză dependenți de glucoză, cum ar fi GLUT-1 în creier, GLUT-2 în ficat și transportori dependenți de sodiu, cum ar fi GLUT-3, în tractul gastrointestinal . Au fost efectuate investigații în celulele musculare și adipocite pentru a elucida dacă un defect al transportorului de glucoză GLUT-4 dependent de insulină este responsabil pentru dezvoltarea rezistenței la insulină în diabetul de tip 2. Rezultatele acestor experimente au fost relativ eterogene și au relevat o expresie redusă a GLUT-4 în unele studii, un defect în localizarea trans și activarea GLUT-4 în altele, precum și o expresie neschimbată a GLUT-4 în diabetul de tip 2. [86, 93–96] Este interesant de observat că, în studiile efectuate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, a fost găsită o translocare redusă a veziculelor de transport al glucozei la membrana plasmatică, în timp ce expresia GLUT-4 a fost neschimbată. [97, 98] În studiile care investighează

posibile mutații ale GLUT-4 în diabetul de tip 2, nu s-au găsit defecte relevante ale aliaților funcționali. [99] În rezumat, în diabetul de tip 2 , se observă o capacitate redusă de translocare dependentă de insulină a veziculelor GLUT-4 la membrana plasmatică ca o consecință a rezistenței la insulină (Fig. 2-3). [100]

ROLUL ADIPOCITULUI SI OBEZITATEA ÎN DIABET DE TIP 2

Obezitatea este unul dintre cei mai importanți factori predispozanți pentru dezvoltarea rezistenței la insulină și a diabetului de tip 2. În ultimele două decenii, am învățat să discriminăm care compartimente de grăsime contribuie substanțial la această dezvoltare. Pacienții cu o masă de grăsime viscerală (mezenterică și omentală) crescută , precum și persoanele cu masă de grăsime hepatică crescută, au un risc crescut de rezistență la insulină și diabet de tip 2. [101] Acest lucru explică de ce măsurarea circumferinței taliei și a raportului talie-șold (WHR) prezice incidența diabetului mai fiabil decât măsurarea IMC. Creșterea depozitelor de grăsime subcutanată în regiunea șoldului, coapsei sau fesierii nu crește riscul de rezistență la insulină atâta timp cât nu există o creștere însoțitoare a grăsimii viscerale. [102] O acumulare crescută de grăsime subcutanată în jurul șoldului și coapsei este adesea observată la femei și este denumită *distribuție a grăsimii ginoide*, în timp ce obezitatea centrală este mai frecventă la bărbați și este numită *distribuție a grăsimii android.* Cauzele depozitării grăsimilor predominant subcutanate sau viscerale sunt genetice și depind, de asemenea, de concentrațiile hormonilor sexuali și de influențele endocrine suplimentare. Înțelegerea cauzelor genetice ale obezității centrale tocmai este în curs de dezvăluire, dar hormonii precum cortizolul și androgena au fost deja identificați ca fiind importanți pentru dezvoltarea obezității centrale. Celulele grase viscerale exprimă un număr mai mare de receptori de cortizol și, prin urmare, sunt mai sensibile la reacția la concentrațiile crescute de cortizol plasmatic. [101] O ipoteză este că obezitatea indusă de rezistența la insulină este cauzată de o hiperactivitate a axelor hormonale neuroendocrine, precum și de predispoziția genetică. [101, 103] Un exemplu rar de cauză extremă a obezității centrale și, în acest caz, o cauză secundară a dezvoltării diabetului zaharat este sindromul Cushing. În plus, hiperandrogenismul la femei le predispune la obezitate centrală. [104] Aceste femei au frecvent sindromul ovarelor polichistice (PCOS) și un risc crescut pentru dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 la vârsta mijlocie și mai târziu.

Țesutul adipos visceral este acum văzut ca un organ endocrin în ceea ce privește funcțiile speciale privind activarea și secreția a numeroși hormoni și citokine care mediază rezistența la insulină și inflamația cronică (Fig. 2-4). [105] Nu numai țesutul adipos omental, ci și un conținut crescut de grăsime în hepatocite, celule musculare și chiar grăsimea intrapancreatică joacă un rol important în dezvoltarea rezistenței la insulină și chiar în scăderea secreției de insulină (cauzată de grăsimea intrapancreatică). [4, 54, 63, 106–109] Acizii grași liberi sunt mediatori importanți în obezitatea centrală. Concentrațiile crescute ale acizilor grași liberi din plasmă se găsesc în rezistența la insulină și în diabetul de tip 2. Acești acizi grași liberi sunt cel mai probabil eliberați de o activitate lipolitică crescută a depozitelor de grăsime centrale și viscerale și facilitează rezistența la insulină printr-o rată crescută de oxidare a acizilor grași a organelor implicate. Insulina și sistemul nervos simpatic sunt regulatori importanți ai lipolizei. În obezitatea centrală, activitatea simpatică a crescut și o reducere

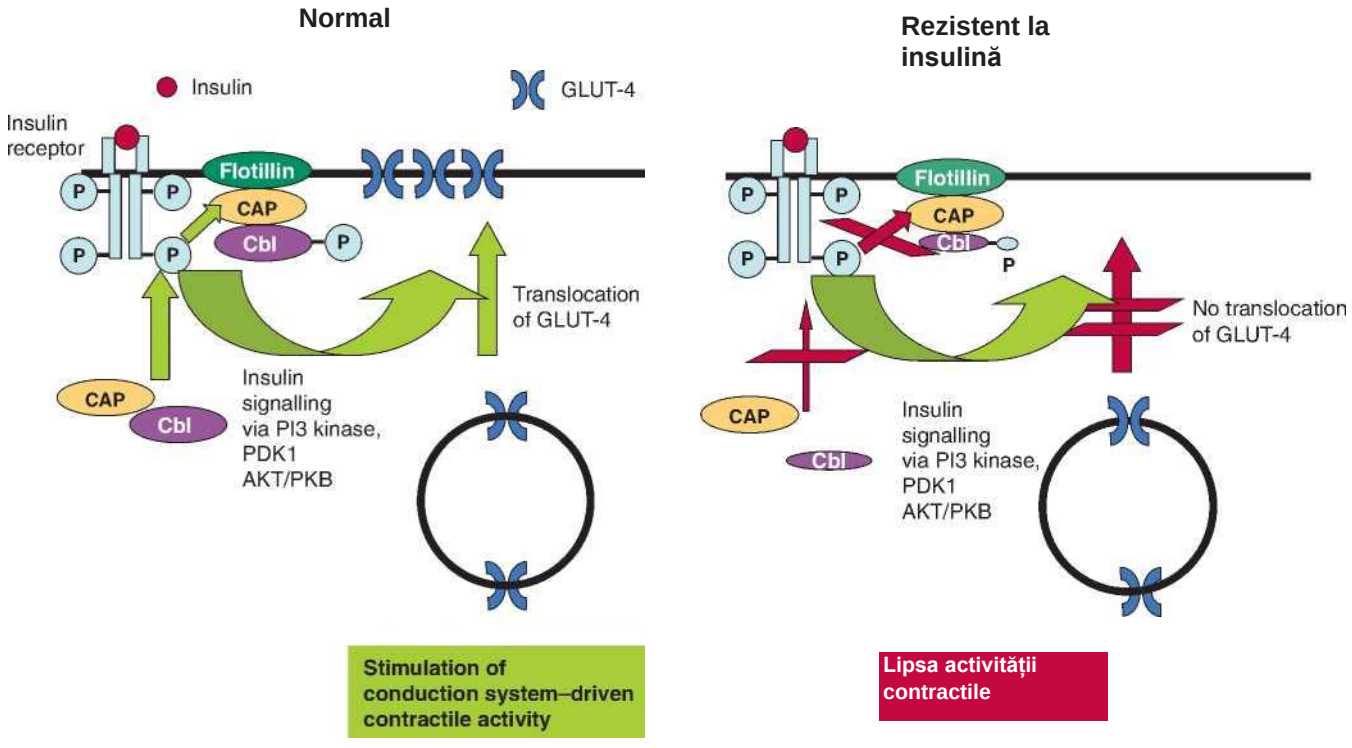


FIGURA 2-3 Diferențe în reglarea translocației GLUT-4 în miocitele cardiace în condiții normale și în rezistența la insulină. În condiții normale, în miocite cardiace complet diferențiate (panoul din stânga), insulina stimulează activarea transducției semnalului PI 3-K/PDK1/AKT. Insulina stimulează în continuare fosforilarea proto-oncogenei Cbl (omologul secvenței de transformare retrovirală ecotropică Cas-Br-M [murină]) și recrutarea sa crescută într-un complex localizat pe pluta lipidică care conține flotilină și CAP (proteina asociată cu Cbl). Activitatea comună a ambelor căi este o condiție prealabilă pentru translocarea transportorului de glucoză GLUT-4. În starea rezistentă la insulină în miocitele cardiace dediferențiate (panoul din dreapta), stimularea transducției semnalului PI 3-K/PDK1/AKT este neschimbată. Cbl, pe de altă parte, este redus și, în plus, fosforilarea Cbl este afectată. Ca o consecință, translocarea GLUT-4 este inhibată și rezerva de GLUT-4 disponibilă este, de asemenea, diminuată.

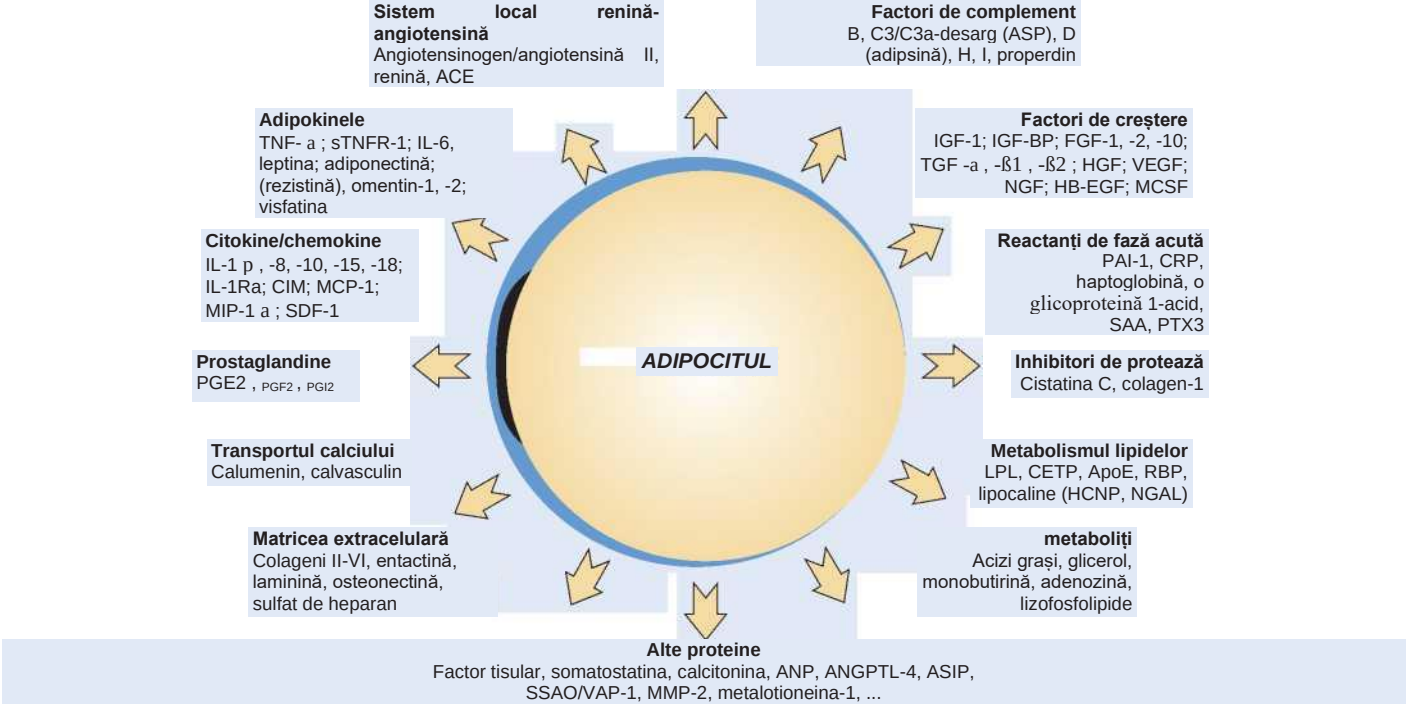

Sistem local renină-angiotensină
Angiotensinogen/angiotensină II, renină, ACE
Factori de complement
B, C3/C3a-desarg (ASP), D (adipsină), H, I, properdin
Adipokinele
TNF- a ; sTNFR-1; IL-6, leptina; adiponectină; (rezistină), omentin-1, -2; visfatina
Factori de creștere
IGF-1; IGF-BP; FGF-1, -2, -10; TGF -a , -ß1 , -ß2 ; HGF; VEGF; NGF; HB-EGF; MCSF
Citokine/chemokine
IL-1 p , -8, -10, -15, -18; IL-1Ra; CIM; MCP-1; MIP-1 a ; SDF-1
Reactanți de fază acută
PAI-1, CRP, haptoglobină, o glicoproteină 1-acid, SAA, PTX3
ADIPOCITUL
Prostaglandine
PGE2 , PGF2 , PGI2
Inhibitori de protează
Cistatina C, colagen-1
Transportul calciului
Calumenin, calvasculin
Metabolismul lipidelor
LPL, CETP, ApoE, RBP, lipocaline (HCNP, NGAL)
Matricea extracelulară
Colageni II-VI, entactină, laminină, osteonectină, sulfat de heparan
metaboliți
Acizi grași, glicerol, monobutirină, adenozină, lizofosfolipide
Alte proteine
Factor tisular, somatostatina, calcitonina, ANP, ANGPTL-4, ASIP, SSAO/VAP-1, MMP-2, metalotioneina-1, ...

FIGURA 2-4 Adipocitul ca organ endocrin. Figura prezintă diferiții hormoni, citokine, markeri inflamatori, factori de creștere și alte molecule transmițătoare care sunt secretate de adipocit. Aceste substanțe sunt implicate în procesele inflamatorii, rezistența la insulină și modificările vasculare. *(Modificat din Staiger H, Häring HU: Adipocytokines: fat-derived humoral mediators of metabolic homeostasis,* Exp Clin Endocrinol Diabetes *113:67, 2005)*

acțiunea insulinei mediază rata de lipoliză, ceea ce are ca rezultat o creștere a acizilor grași liberi. [54, 62, 63]

Pe lângă acizii grași liberi, mulți alți factori joacă un rol în dezvoltarea rezistenței la insulină. La pacienții cu rezistență la insulină, adiponectina, hormonul sensibilizant la insulină, a câștigat multă atenție în ultimii câțiva ani, nu numai pentru că nivelurile circulante ale acestei adipokine sunt markeri ai diabetului de tip 2 și un risc crescut de boli cardiovasculare, ci și pentru că adiponectina este implicată în progresia acestor boli. [54, 110–113] Adiponectina este o proteină care este sintetizată și secretată de celulele adipoase. La persoanele obeze, se observă o reducere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de adiponectină în comparație cu persoanele slabe. Adiponectina este prezentă în ser în concentrații relativ mari, iar concentrațiile serice prezintă o corelație negativă cu IMC și o corelație pozitivă cu rezistența la insulină și chiar cu incidența bolilor cardiovasculare. [114, 115] Aplicarea exogenă a adiponectinei în condiții experimentale duce la o îmbunătățire a sensibilității la insulină, o reducere a concentrațiilor de glucoză din plasmă - datorită activării 5'AMP-kinazei (AMP = adenozin monofosfat) și efecte antiinflamatorii. [115–117] Aceste efecte pot fi, de asemenea, responsabile pentru proprietățile antidiabetice și antiarteriosclerotice ale adiponectinei. Prin urmare, se consideră că adiponectina este o proteină protectoare care nu este suficient sintetizată și secretată de adipocite la pacienții rezistenți la insulină și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Alte adipokine cunoscute (de exemplu, leptina, rezistină, proteina de legare a retinolului, glipican-4) sunt în prezent evaluate pentru a determina dacă ar putea servi ca ținte importante pentru prevenirea și tratamentul diabetului de tip 2 și bolilor cardiovasculare. [63, 112, 118]

Adipokinele sunt în prezent cele mai cunoscute „organokine", deși au fost identificate câteva alte clase de organokine (inclusiv miokine, lipokine și hepatokine). Organokinele sunt proteine produse exclusiv sau predominant de și secretate de un anumit țesut, dar nu sunt pur și simplu markeri ai funcției țesutului lor sursă. Toate organokinele au acțiuni paracrine sau endocrine sau ambele (Tabelul 2-2). [63, 118, 119]

CONTRIBUȚIA SPECIFICILOR ȚESUTURILOR ȘI ORGALOR LA REZISTENTA LA ÎNSULINĂ

Mușchi

Mușchiul scheletic joacă un rol important pentru absorbția glucozei. Aproximativ 80% din glucoză este transportată în mușchiul scheletic într-o manieră dependentă de insulină. În acest sens, mușchiul scheletic este un organ important implicat în dezvoltarea rezistenței la insulină. Acest lucru a fost - demonstrat în experimente cu clemă de glucoză, precum și în investigațiile de tomografie cu emisie de pozitroni (PET) care au arătat că în rezistența la insulină și diabetul de tip 2, absorbția de glucoză dependentă de insulină în mușchiul scheletic este - redusă semnificativ. [97, 120] Depunerea de grăsime ectopică pare să fie, de asemenea, foarte importantă pentru dezvoltarea rezistenței la insulină a mușchilor scheletici. Creșterea depunerilor de grăsime intramiocelulară se găsesc în rezistența la insulină și diabetul de tip 2. [121–124] Depunerea de grăsime ectopică creează o atmosferă metabolică alterată, cu concentrații crescute de acizi grași liberi și adipokine crescute, ceea ce duce la o oxidare îmbunătățită a lipidelor și o creștere a inflamației cronice, ducând la dezvoltarea rezistenței la insulină și la reducerea absorbției de glucoză în mușchiul scheletic. [122] Cauza creșterii depunerilor de grăsime intramiocelulară în rezistența la insulină

TABELUL 2-2 Organokine și mediatori importanți ai rezistenței la insulină și ai inflamației cronice

ORGAN	IMPORTANT ORGANOKINE	OBSERVAȚII
Țesut adipos (visceral)	Adiponectina Interleukina-6 (IL-6) leptina Omentin-1 Omentin-2 Rezistina Transformarea factorului de creștere beta (TGF- β) Factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) Visfatina	Pentru detalii vezi și figurile 2-4 și 2-5 și discuția textului despre contribuția specifică țesuturilor și organelor la rezistența la insulină - țesutul adipos (Referințe 54 , 63 , 105 , 132 , 134)
Ficat	Proteina înrudită cu angiopoietină 6 Fetuină A Factor de creștere fetal 21 (FGF-21) Factori de creștere asemănătoare insulinei (IGF) Proteine de legare a factorului de creștere asemănător insulinei (IGFBP) Selenoproteina P Globulină care leagă hormonii sexuali (SHBG)	Pentru detalii, a se vedea, de asemenea, Tabelul 2-3 , Figura 2-5 , și discuția text despre contribuția specifică țesuturilor și organelor la rezistența la insulină - ficat (Referințe 63 , 108 , 130 , 135-147)
Mușchi	Factorul neurotrofic derivat din creier (BDNF) Eritropoietina (EPO) Interleukina-6 (IL-6) Interleukina-15 (IL-15) Interleukina-1 β (IL-1 β) Factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α)	Pentru detalii, consultați și discuția textului despre contribuția specifică țesuturilor și organelor la rezistența la insulină - mușchi (Referințe 89 , 97 , 120-127)

iar diabetul de tip 2 este cel mai probabil o dispoziție genetică. Acumularea de trigliceride în mușchii scheletici în obezitate derivă dintr-o capacitate redusă de oxidare a grăsimilor. O - inflexibilitate în reglarea oxidării grăsimilor, mai degrabă decât un defect în absorbția acizilor grași, este legată de rezistența la insulină și de diabetul de tip 2. [125] Pe de altă parte, concentrațiile crescute de ser gras liber circulant pot duce secundar la o creștere a acumulării intra miocelulare de trigliceride. [126 128]

Diafonia umorală dintre mușchiul scheletic și ficat pare a fi de interes și importanță; în studiile pe animale, o creștere acută a activității fizice reglează rapid și puternic exprimarea unui număr mare de gene în ficat. [63, 129]

La oameni, fitnessul aerobic regleaza in mod specific continutul de grasime hepatica, dar nu obezitatea totala sau viscerala. [63, 130] Dacă miokinele sunt implicate în această interacțiune importantă între mușchiul osos și ficat la om, trebuie investigat și caracterizat în continuare. [63]

Pe lângă absorbția de glucoză dependentă de insulină, transportul glucozei în mușchiul scheletic poate fi, de asemenea, mediat de activitatea fizică într-o manieră independentă de insulină. Această absorbție de glucoză independentă de insulină este mediată în principal de o creștere a concentrației 5'AMP-kinazei cu activarea consecutivă a proteinei kinazei 5'AMP-activate (AMPK). Majoritatea datelor indică faptul că această cale, activată de activitatea fizică, nu este alterată în rezistența la insulină și în diabetul de tip 2, spre deosebire de perturbările transportului de glucoză dependent de insulină. [131]

În acest sens, interleukina 6 (IL-6) produsă în mușchiul care lucrează în timpul activității fizice ar putea acționa ca un senzor de energie prin activarea kinazei activate de AMP și îmbunătățirea eliminării glucozei, lipoliza și oxidarea grăsimilor. [132, 133] Pe lângă numeroasele efecte pozitive ale activității fizice asupra tuturor aspectelor sindromului metabolic și nu numai, forma fizică și antrenamentul îmbunătățesc absorbția de glucoză în mușchiul scheletic prin calea AMPK.

Țesut adipos

Rolul obezității centrale și viscerale în dezvoltarea rezistenței la insulină a fost descris anterior. La nivel molecular, mediatorii secretați de adipocite în dependență de masa și distribuția grăsimii joacă un rol important în dezvoltarea rezistenței la insulină. În plus față de acizii grași liberi, adiponectina și numeroase citokine inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa (TNF- a), IL-6 și factorul de creștere transformator beta (TGF- β) sunt secretate de adipocite. Aceste citokine inflamatorii provoacă rezistență la insulină printr-o inhibare a semnalizării intracelulare a insulinei. [54 , 132] În plus, duc la procese inflamatorii care sunt frecvent observate la pacienții rezistenți la insulină. Depozitele de grăsime viscerale mediază, prin urmare, rezistența la insulină și inflamația cronică, precum și dezvoltarea arteriosclerotică, prin capacitatea lor secretorie de adipokine și citokine. [63 , 134]

Ficat

Una dintre cele mai importante funcții fiziologice ale ficatului în metabolismul glucozei este aceea de a face glucoza disponibilă pentru alte organe în stare de post, în special în timpul nopții. Reglarea producției hepatice de glucoză este mediată de influența insulinei asupra gluconeogenezei. În starea postprandială, concentrația de glucoză din plasmă crește, la fel ca și concentrațiile hormonilor incretine (în principal peptida 1 asemănătoare glucagonului [GLP-1]) care stimulează secreția de insulină. Insulina ajunge direct la ficat în concentrații mari prin sistemul venei portă și suprimă fiziologic producția hepatică de glucoză, care ar fi contraproductivă în starea postprandială, când glucoza plasmatică este deja crescută. [135] Numai în timpul stării de post cu concentrații scăzute de glucoză și insulină concentrațiile scăzute de insulină dezinhibează gluconeogeneza hepatică, ducând la concentrații suficient de mari de glucoză în circulație în starea de repaus. În rezistența la insulină și diabetul de tip 2, se observă o producție hepatică crescută de glucoză care este cauzată de un răspuns hepatocitelor diminuat la insulină, care nu reușește să suprime gluconeogeneza. [136] Rezistența la insulină a ficatului este de obicei detectată în mediul clinic prin concentrația crescută de glucoză a jeun, care este cauzată de producția crescută de glucoză hepatică. Sunt discutate diferite mecanisme care conduc la creșterea gluconeogenezei hepatice: insensibilitatea ficatului față de insulină însăși, pe de o parte, dar și concentrații crescute de acizi grași liberi, precum și hiperglucagonemie și creșterea activității fosfoenolpiruvat-carboxikinazei (PEPCK), o enzimă cheie a gluconeogenezei. [136–138] Un declanșator important pentru rezistența la insulină a ficatului este acumularea de grăsime în acest organ. Diferite studii au arătat o corelație între conținutul de trigliceride din hepatocite și rezistența la insulină din ficat. [63 , 108 , 139 , 140] Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au frecvent și steatohepatoză nonalcoolică (NASH) sau boală hepatică grasă nealcoolică (NAFLD), care sunt strâns corelate cu rezistența la insulină. [63 , 108] Implementarea cu succes a unei intervenții în stilul de viață poate reduce masa de grăsime hepatică și poate îmbunătăți rezistența la insulină. [63 , 108 , 130] Efectul de sensibilizare la insulină al metforminei și glitazonelor este parțial explicat prin reducerea conținutului de trigliceride din ficat. [141] NAFLD este cea mai frecventă boală hepatică și, împreună cu creșterea la nivel mondial a prevalenței obezității generale și abdominale, NAFLD a devenit o problemă de sănătate generală răspândită în multe țări industrializate. NAFLD reprezintă un continuum de boli hepatice de la simplu steatoză până la NASH și ciroză. Până la 20% dintre pacienții cu steatoză simplă vor dezvolta NASH, iar într-un subgrup al acestor pacienți NASH poate progresa în continuare la NASH cu fibroză și ciroză. [63 , 142 , 143] Ciroza este principalul factor de risc pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular. [63 , 144 , 145] În plus , NAFLD a fost identificat ca un predictor puternic și independent al diabetului de tip 2 și al bolilor cardiovasculare. [63 , 146] Astfel, în prezent, se concentrează mult efort la nivel mondial pe cuantificarea precisă a conținutului de grăsime hepatică la oameni în scopuri predictive și terapeutice. [63 , 143] Cu toate acestea, acest efort ar putea să nu fie suficient pentru a înțelege complet fiziologia pato-patologică a NAFLD.

În condițiile unui echilibru energetic pozitiv, țesuturile adipoase subcutanate și viscerale se extind într-un mod care este determinat predominant genetic. Obezitatea subcutanată nu este puternic asociată cu bolile metabolice, în timp ce obezitatea visceral este un predictor puternic al acestor boli . Disponibilitatea crescută a acizilor grași (rezultată din creșterea lipolizei), creșterea inflamației subclinice și dereglarea producției și eliberării adipokinelor sunt considerate a promova rezistența la insulină, ateroscleroza și disfuncția celulelor beta. Acumularea de lipide în ficat este, de asemenea, determinată în mare măsură genetic și au fost identificate două tipuri de fenotipuri distincte. Când procesele de detoxifiere hepatică sunt active, stocarea lipidelor în ficat nu este asociată cu boli metabolice. În schimb, când este prezentă lipotoxicitatea, producția hepatică de glucoză crește și se eliberează lipide, cu profil aterogen. Producția dereglată de hepatokină contribuie, de asemenea, la dezvoltarea bolilor metabolice. Heptokinele importante sunt enumerate în Tabelul 2-3 , iar Figura 2-5 prezintă o diagramă schematică a

TABELUL 2-3 Funcția importantelor hepatokine in vitro și in vivo

Hepatokine	EFECTE Studii in vitro sau animale	 La oameni
Proteine înrudite cu angiopoietină 6	Cheltuieli de energie " Obezitate # NAFLD # Rezistenta la insulina #	rezistenta la insulina "
Fetuin A	Obezitate $ / " Rezistenta la insulina " Inflamatie subclinica "	Obezitatea $ NAFLD " rezistenta la insulina " Inflamatie subclinica Î T2DM " CVD "
FGF 21	Cheltuieli energetice „ Rezistența la insulină # Supraviețuirea celulelor beta "	obezitate " NAFLD " rezistenta la insulina "
IGF și IGFBP	Rezistență la insulină $ / " / #	Rezistenta la insulina " / #
Selenoproteina P	rezistenta la insulina "	rezistenta la insulina " Inflamatie subclinica Î
Globulină care leagă hormonii sexuali	Biodisponibilitatea hormonilor sexuali " Semnalizarea hormonilor sexuali Î	Obezitate # NAFLD # Rezistenta la insulina # Inflamatie subclinica # T2DM # Boală cardiovasculară #

BCV = Boală cardiovasculară; T2DM = diabet zaharat tip 2 .
Date de la Stefan N, Häring HU: Rolul hepatokinelor în metabolism, *Nat Rev Endocrinol* 9:144, 2013.

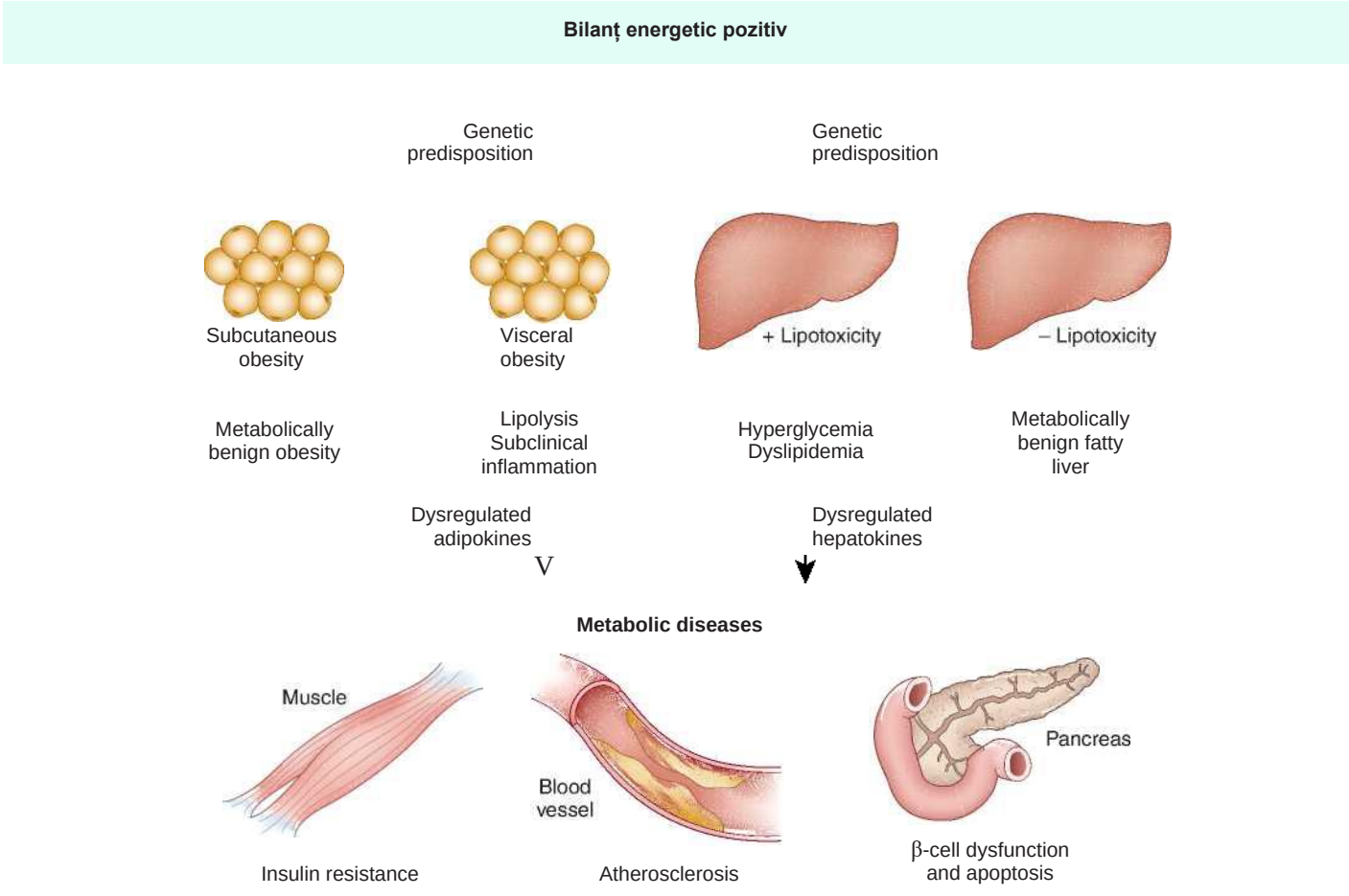


FIGURA 2-5 Roluri noi ale ficatului și țesutului adipos în dezvoltarea bolilor metabolice. În condițiile unui echilibru energetic pozitiv, țesuturile adipoase subcutanate și viscerale se extind într-o manieră care este determinată predominant genetic. Obezitatea subcutanată nu este puternic asociată cu bolile metabolice, în timp ce obezitatea viscerală este un predictor puternic al acestor boli. Disponibilitatea crescută a acizilor grași (rezultată din creșterea lipolizei), creșterea inflamației subclinice și dereglarea producției și eliberării adipokinelor sunt considerate a promova rezistența la insulină, ateroscleroza și disfuncția celulelor beta. Acumularea de lipide în ficat este, de asemenea, determinată în mare măsură genetic și au fost identificate două fenotipuri distincte. Când procesele de detoxifiere hepatică sunt active, depozitarea lipidelor în ficat nu este asociată cu boli metabolice. În schimb, când este prezentă lipotoxicitatea, producția hepatică de glucoză crește și se eliberează lipide, cu profil aterogen. Producția dereglată de hepatokină contribuie, de asemenea, la dezvoltarea bolilor metabolice. *(Modificat după Stefan N, Häring HU: Rolul hepatokinelor în metabolism,* Nat Rev Endocrinol *9:144, 2013.)*

rolurile presupuse ale ficatului și țesutului adipos în dezvoltarea bolilor metabolice. [63]

Glicoproteina fetuin-A este o hepatokină importantă. Este un inhibitor natural al receptorului de insulină tirozin kinazei stimulat de insulină și induce rezistența la insulină la rozătoare. La om, nivelurile circulante ale fetuinei-A sunt asociate pozitiv cu acumularea de grăsime în ficat, rezistența la insulină, -sindromul metabolic și diabetul zaharat de tip 2. Pe lângă inducerea rezistenței la insulină, fetuina-A este implicată în inflamația subclinică și se corelează pozitiv cu nivelurile de proteină C reactivă (hsCRP) cu sensibilitate ridicată la om. De asemenea, induce expresia citokinelor în monocitele umane și reduce expresia adipokinei adiponectinei ateroprotectoare la animale. Luată împreună, fetuina-A poate reprezenta o cale care leagă ficatul gras cu evenimentele cardiovasculare prin inducerea rezistenței la insulină și a inflamației. Într-adevăr, o investigație din cohorta studiului EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; EPIC-Potsdam) a evidențiat o legătură între nivelurile plasmatice ridicate de fetuină-A și un risc crescut de infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral ischemic. Concentrațiile plasmatice mari de fetuină-A au dus la un risc crescut de trei până la patru ori pentru IM și accident vascular cerebral ischemic. [147]

Creier

În ultimii ani s-a constatat un rol din ce în ce mai important al creierului în dezvoltarea rezistenței la insulină și a obezității. Creierul nu este doar un organ important pentru eliminarea glucozei, dar a fost recent recunoscut și ca un organ sensibil la insulină. Receptorii de insulină sunt exprimați în țesutul cerebral. [148] Un grad ridicat de sensibilitate la insulină a creierului uman facilitează pierderea în greutate corporală și a grăsimii corporale în timpul unei intervenții în stilul de viață. [149]

În plus, insulina are funcții importante în reglarea semnalelor de sațietate și a consumului de energie în sistemul nervos central și, prin urmare, are o influență asupra dezvoltării obezității. [150] Aplicarea intracerebroventriculară a insulinei promovează sațietatea în modelele experimentale la animale și studiile umane. Neutralizarea efectelor insulinei în creier în experimente pe animale duce la hiperfagie și obezitate [151] și la o acțiune periferică redusă a insulinei în ficat. [152] Rezultatele acestor experimente indică efectele insulinei în creier care cel mai probabil conduc la un răspuns neurotransmițător care are o influență asupra producției hepatice de glucoză. Prin urmare, creierul este un regulator central important pentru acțiunea periferică a insulinei în ficat.

DISFUNCȚIA CELULUI BETA ÎN DIABETUL DE TIP 2

Rolul secreției de insulină și al celulei beta în diabetul de tip 2

Funcția celulelor beta perturbate și o pierdere a masei celulelor beta a insulelor pancreatice joacă roluri patogenetice importante în dezvoltarea și progresia diabetului de tip 2. In ceea ce priveste celula beta, o pierdere a secretiei de insulina si defectele in faza precoce a secretiei de insulina sunt importante in patogeneza - diabetului de tip 2. Pe măsură ce diabetul progresează, se observă și o pierdere a masei celulelor beta. În plus, o tulburare a secreției de glucagon din celulele alfa pancreatice din insulă cu hiperglucagonemie contribuie, de asemenea, la tulburarea - metabolismului glucozei. Deși rezistența la insulină este relativ stabilă în cursul diabetului de tip 2, defectele funcției celulelor beta și pierderea masei celulelor beta sunt responsabile de natura progresivă a bolii.

Pulsatilitate

Secreția de insulină este reglată printr-o interacțiune complexă de glucoză, hormoni, incretine, aminoacizi și semnale neuronale , printre alți factori. Secreția fiziologică de insulină urmează un model pulsatil; la persoanele sănătoase, la fiecare 5 până la 10 minute, insulina este secretată într-un puls. [153 – 155] Aceste impulsuri de insulină de scurtă durată se adaugă la un profil de secreție de insulină care se repetă la fiecare 80 până la 150 de minute. Secreția pulsatilă de insulină este semnificativ mai eficientă în scăderea concentrațiilor de glucoză în plasmă decât secreția continuă. [156] Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prezintă deja o secreție pulsatilă defectuoasă de insulină chiar înainte de manifestarea clinică a diabetului lor. Acest defect se caracterizează printr-o reducere a frecvenței pulsului, precum și prin amplitudini mai mici ale pulsurilor de insulină. Aceste tulburări pot fi observate atât în mod dependent de glucoză, cât și în mod independent de glucoză. [138 , 157 , 158] Insulina secretată de celulele beta ajunge la ficat prin sistemul portal în modul pulsatil descris . Este degradat cu aproximativ 60% în ficat și nu este distribuit în același mod pulsatil în circulația sistemică . Ca o consecință a secreției defectuoase de insulină pulsatilă, producția hepatică de glucoză este crescută. [159 , 160]

Secretia de insulina dependenta de glucoza

Răspunsul de secreție de insulină după administrarea de glucoză la indivizii sănătoși are un model bifazic tipic, cu un vârf imediat de secreție de insulină la aproximativ 3 până la 5 minute după un bolus de glucoză intravenos și la aproximativ 20 de minute după administrarea orală de glucoză, care durează aproximativ 10 minute. Această fază acută sau primă a secreției de insulină este urmată de o a doua fază cu o creștere mai lentă și mai susținută a concentrațiilor plasmatice de insulină.

Durata celei de-a doua faze a secreției de insulină depinde de creșterea glicemiei. Prima fază a secreției de insulină rezultă din eliberarea insulinei din veziculele secretoare care se recrutează rapid, care sunt aproape de membrana plasmatică a celulei beta. A doua fază a secreției de insulină este recrutată dintr-o rezervă de vezicule de insulină mai puțin ușor de recrutat. Acest grup de rezervă cuprinde vezicule de insulină nou sintetizate și așa-numitele „vezicule de stocare” și este situat mai departe de membrana celulară exterioară a celulei beta. [161 – 164] În diabetul de tip 2, precum și în starea prediabetică de afectare a toleranței la glucoză (vezi Tabelul 2-4 pentru clasificare), [165] se observă o primă fază a secreției de insulină semnificativ redusă sau chiar absentă după un stimul de glucoză. [166 – 168] Acest defect în prima fază a secreției de insulină are un impact în special asupra - concentrațiilor postprandiale de glucoză. [169] Au fost raportate mai multe mecanisme care cauzează defectul în prima fază a secreției de insulină: hiperglicemie cronică, concentrații plasmatice crescute de acizi grași liberi și o reducere a masei celulelor beta. [170] Unele studii indică faptul că prima fază a secreției de insulină poate fi restabilită prin normalizarea metabolismului glucozei. [171] Pe lângă modificările descrise ale primei faze a secreției de insulină, a doua fază este modificată și în diabetul de tip 2 . Din cauza hiperglicemiei persistente, a doua fază a secreției de insulină este adesea prelungită și mai pronunțată în comparație cu a doua fază la indivizii sănătoși . [166] Există o relație hiperbolică neliniară reciprocă între secreția de insulină și rezistența la insulină . Prin urmare, secreția de insulină poate fi evaluată numai în funcție de cantitatea de rezistență periferică la insulină. La pacienții insulinorezistenți cu diabet de tip 2, pot fi observate concentrații crescute de insulină în plasmă în comparație cu martorii sănătoși, dar acestea pot fi inadecvat de scăzute în raport cu gradul de rezistență la insulină sau cu creșterea concentrațiilor de glucoză în plasmă în timpul hiperglicemiei cronice și pot să nu fie suficiente pentru normalizarea glicemiei. Prin urmare, secreția de insulină în diabetul de tip 2 este insuficientă și adesea inadecvată pentru a acoperi cererea reală de normalizare a glucozei. Pe lângă secreția perturbată de insulină, în diabetul de tip 2 se găsește un defect în secreția de glucagon. De obicei, se observă o secreție de glucagon necorespunzător de mare care mediază producția crescută de glucoză hepatică. [172] Această hiperglucagonemie este parțial cauzată de lipsa inhibării tonice a secreției de gluca gon de către insulină și a activității celulelor beta. [159 , 160 , 173]

Raportul proinsulină la insulină

Pe lângă defectele descrise în cinetica secreției de insulină, în diabetul de tip 2 se observă o modificare a raportului proinsulină-insulină care se caracterizează printr-o secreție proinsulină mai mare. [174] În granulele secretoare ale celulei beta,

TABLE 2-4 Classification and Detection of Type 2 Diabetes and Prediabetic States with a Standardized Oral Glucose Tolerance Test (OGTT, 75 g Glucose)

TIME POINT OF GLUCOSE MEASUREMENT	NORMOGLYCEMIA	IMPAIRED FASTING GLUCOSE (IFG)	IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE (IGT)	TYPE 2 DIABETES
Fasting (0 minutes)	<100 mg/dL <5.6 mmol/L	100-125 mg/dL 5.6-6.9 mmol/L		>126mg/dL >7.0 mmol/L
2 hours postglucose	<140 mg/dL <7.8 mmol/L		140-199 mg/dL 7.8-11.0 mmol/L	>200 mg/dL >11.1 mmol/L

Glucose measured in venous plasma.
Data from American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care* 36(Suppl 1):S67, 2013.

insulina si peptida C sunt formate prin scindarea enzimatica a proinsulinei. La indivizii sănătoși, aproximativ 2,5% din insulină imunoreactivă provine din proinsulină sau din produse intermediare de proinsulină; la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, această proporție este mult mai mare și se ridică la aproximativ 8%. Această constatare indică o procesare defectuoasă sau incompletă a proinsulinei în diabetul de tip 2. [175, 176] Este interesant de observat că la indivizii sănătoși raportul proinsulină-insulină este, de asemenea, dependent de gradul de rezistență periferică la insulină și de concentrația de glucoză plasmatică a jeun. Proporțiile de proinsulină variază de la minim 8% în condiții normoglicemice până la aproximativ 30% în hiperglicemie evidentă cu concentrații de glucoză de 15 mmol/L. [177] Se presupune că hiperglicemia cronică este un impuls stimulator continuu pentru granulele de insulină. Din cauza acestei hipersecreții cronice, granulele de insulină maturate sunt epuizate și predomină granulele de insulină imature cu o proporție mai mare de proinsulină. [178] În plus, alte mecanisme de defecte în biosinteza insulinei care nu sunt dependente în primul rând de hiperglicemie sunt discutate ca fiind responsabile pentru secreția crescută de proinsulină în diabetul de tip 2. Deoarece proinsulina are doar o activitate biologică asemănătoare insulinei foarte scăzută, o reducere suplimentară a acțiunii insulinei pentru organele sensibile la insulină rezultă din modificarea raportului proinsulină-insulină. Secreția crescută de proinsulină este văzută în continuare ca un marker pentru stresul celulelor beta și ca un predictor pentru dezvoltarea diabetului. [175, 176]

Hormonii incretini și diabetul de tip 2

Așa-numitul „efect incretină" descrie fenomenul prin care glucoza ingerată pe cale orală determină un răspuns semnificativ mai pronunțat la insulină decât o perfuzie intravenoasă de glucoză cu modificări identice ale concentrațiilor de glucoză plasmatică . Efectul incretinic este mediat de hormonii gastrointestinali peptida insulinotropă glucoză-dependentă (GIP) și GLP-1, care sunt secretați fiziologic după masă, în special după consumul de carbohidrați. [179] La persoanele sănătoase, efectul incretină este responsabil pentru 50% până la 70% din secreția postprandială de insulină. [180] În diabetul de tip 2, efectul incretinei este diminuat, mai ales pentru că GIP și-a pierdut activitatea insulinotropă ca urmare a hiperglicemiei cronice. [181, 182] Concentrațiile suprafiziologice de GLP-1 sunt capabile să restabilească secreția de insulină dependentă de glucoză și să normalizeze glucoza plasmatică în diabetul de tip 2, atâta timp cât este încă prezentă suficientă masă celulară beta. Este interesant de observat că GLP-1 inhibă, de asemenea, secreția de glucagon într-o manieră dependentă de glucoză. Acest efect contribuie, de asemenea, la normalizarea glucozei observată la concentrațiile plasmatice suprafiziologice de GLP-1. [183] În ultimul deceniu, au fost descoperite efecte fiziologice suplimentare ale GLP-1 care pot ajuta la normalizarea metabolismului în diabetul de tip 2. [179] GLP-1 încetinește, de asemenea, golirea gastrică și, prin urmare, întârzie resorbția carbohidraților, iar la modelele de rozătoare crește funcția celulelor beta și masa celulelor beta. Ca și alți hormoni gastrointestinali, GLP-1 se găsește și ca un neurotransmițător în creier. Neuronii care conțin GLP-1 din hipotalamus sunt implicați în mediarea sațietății. [184, 185] Date noi descriu, de asemenea, efectele cardiovasculare ale GLP-1 care par a fi favorabile în diabetul de tip 2 sau la pacienții cu sindrom metabolic (de exemplu, îmbunătățirea funcției ventriculare stângi în modelele de infarct miocardic, reducerea TA). [186] Terapiile pe bază de incretină pentru diabetul de tip 2 cu agoniști ai receptorilor GLP-1 sau cu dipeptidil peptidază (DPP-4) inhibitorii care cresc concentrațiile plasmatice endogene de GLP-1 utilizează aceste efecte GLP-1. [187]

Masa celulară beta

Mai multe studii au arătat că la momentul diagnosticării diabetului de tip 2, masa celulelor beta a scăzut deja la aproximativ 50% din masa celulelor beta inițiale și că această cantitate de reducere a celulelor beta este critică. [188–190] Cu această reducere a masei celulelor beta, pentru multe persoane de vârstă mijlocie sau în vârstă, metabolismul normal al glucozei nu mai este posibil. La persoanele cu rezistență marcată la insulină, pierderea moderată a masei celulelor beta poate duce deja la o manifestare a diabetului. Majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 prezintă o reducere de 40% până la 50% a masei celulelor beta în comparație cu un grup de control nediabetic de vârstă. [191–193] Pierderea celulelor beta în comparație cu pierderea altor tipuri de celule în insula pancreatică este relativ selectivă pentru celulele beta; pierderea celulelor alfa secretoare de glucagon sau a celulelor delta producătoare de somatostatina nu este observată într-o cantitate comparabilă în diabetul de tip 2. [194] Chiar dacă cauzele exacte pentru reducerea masei celulare beta în diabetul de tip 2 nu sunt complet elucidate, moartea celulară programată (apoptoza) pare să joace un rol patogenetic cheie. Factorii secundari, cum ar fi concentrațiile plasmatice crescute de acizi grași liberi, stresul oxidativ și hiperglicemia cronică (vezi discuția ulterioară despre toxicitatea glucozei) conduc la o rată crescută a apoptozei celulelor beta. Alte posibilități, cum ar fi o rată redusă de proliferare a celulelor beta sau neogeneza celulelor beta, joacă cel mai probabil doar un rol minor în reducerea masei celulelor beta în diabetul de tip 2. [191]

Toxicitatea glucozei

Hiperglicemia cronică duce la o desensibilizare a celulei beta față de un stimul de glucoză. Acest efect este, de asemenea, descris ca toxicitate la glucoză a celulei beta. Toxicitatea glucozei nu pare a fi un factor patogenetic substanțial pentru dezvoltarea diabetului de tip 2 sau în stadiile incipiente ale bolii. În stadiile ulterioare ale diabetului zaharat cu hiperglicemie cronică evidentă, acesta poate duce la o disfuncție suplimentară a celulei beta, contribuind la un declin suplimentar al controlului metabolic. [195] Este interesant de remarcat faptul că rezultatele studiului prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (UKPDS) au arătat o disfuncție progresivă a celulelor beta la pacienții tratați intensiv, precum și la grupul de control. [190] Această constatare indică faptul că concentrațiile de glucoză plasmatică pot avea o influență mai mică asupra disfuncției progresive a celulelor beta.

Lipotoxicitate

Acizii grași liberi din surse alimentare sau din bazine endogene sunt, de asemenea, implicați în mediarea disfuncției celulelor beta. Concentrațiile crescute de acizi grași liberi conduc la o secreție de insulină dependentă de glucoză diminuată. [196] Investigațiile in vitro în linii de celule beta au arătat o creștere a morții celulare programate (apoptoză) a celulelor cultivate sub influența concentrațiilor crescute de acizi grași liberi. Acest efect este observat cu acizii grași saturați, dar nu și cu acizii grași nesaturați. O rată de apo ptoză crescută de aproximativ 20 de ori a celulelor beta a fost indusă de acizii grași palmitat și stearat, care se găsesc predominant în grăsimile din surse animale. Acizii grași din surse vegetale care sunt mononesaturați sau polinesaturați, cum ar fi oleatul, palmitoleatul și linoleatul, nu

2

au prezentat efect apoptotic.

Cel mai probabil, acizii grași saturați transmit semnale apoptotice în celulele beta prin protein kinaza C. [197, 198] În studiile epidemiologice a fost sugerată o asociere între compoziția grăsimilor nutriționale și funcția celulelor beta. S-a demonstrat o corelație între aportul de acizi grași saturați și incidența diabetului de tip 2. [199, 200]

REZUMAT

Acest capitol oferă o perspectivă asupra fiziopatologiei și mecanismelor implicate în rezistența la insulină, o caracteristică primordială a diabetului de tip 2.

La nivel genetic, SNP-urile din genele asociate cu riscul de diabet contribuie la alterarea semnalizării insulinei, a secreției de insulină , a funcției organelor sau a diafoniei organelor (de exemplu, între intestin, pancreasul endocrin, ficat, creier și țesutul adipos).

Mecanismele implicate în rezistența la insulină apar în principal după legarea insulinei de receptorul de insulină, insulina mediand în mod normal efectele metabolice prin moleculele de semnalizare AKT/PKB, precum și efectele mitogenice prin intermediul proteinelor de semnalizare Ras/Raf/MAP kinaza. În rezistența la insulină, se constată o acțiune redusă a insulinei celulare în raport cu efectele abolice, dar nu mitogenice ale insulinei. Defecte în cascada de semnalizare a insulinei sunt deja prezente în primii pași ai transmiterii semnalului în rezistența la insulină și diabetul de tip 2.

Activarea cascadei de transducție a semnalului insulinei duce la transportul glucozei în celulă. Efectul insulinei asupra sistemului de transport al glucozei este mediat de o translocare a transportatorilor de glucoză din bazinele intracelulare la membrana plasmatică și activarea acestor transportatori în membrana plasmatică. Transportatorul de glucoză GLUT-4 joacă un rol major. Se observă o capacitate redusă de translocare dependentă de insulină a GLUT-4 la membrana plasmatică ca o consecință a rezistenței la insulină.

În ceea ce privește diafonia dintre diferite țesuturi, țesutul adipos și adipocitele contribuie la dezvoltarea rezistenței la insulină prin producerea și secretarea de mediatori precum adipokine și citokine care acționează asupra mușchilor și a altor țesuturi țintă de acțiune a insulinei. Țesutul adipos visceral este acum văzut ca un organ endocrin în ceea ce privește funcțiile speciale privind activarea și secreția a numeroși hormoni și citokine care mediază rezistența la insulină și inflamația cronică. Inflamația cronică este asociată cu un risc crescut de complicații macrovasculare în diabetul de tip 2 și sindromul metabolic.

Rezistența la insulină duce și la acumularea de lipide în mușchi și ficat, agravând tulburările metabolice. În NAFLD și NASH, hepatokinele precum fetuina-A contribuie la rezistența la insulină și, cel mai probabil, la creșterea riscului cardiovascular asociat cu această afecțiune.

Creierul a fost recunoscut abia recent ca un organ important care reglează sensibilitatea la insulină. Contribuie la cheltuirea energiei și la reglarea greutății corporale. Neutralizarea efectelor insulinei în creier în experimente pe animale duce la hiperfagie și obezitate și la o acțiune periferică redusă a insulinei în ficat, indicând o interacțiune importantă între creier și ficat.

În plus, defecte ale secreției de insulină și ale funcției insulelor pancreatice contribuie la patofiziologia diabetului de tip 2 . Defecte multiple care implică secreția de insulină au fost caracterizate în diabetul de tip 2. Acestea includ o diminuare

sau absența unui răspuns rapid la insulină după o creștere bruscă a concentrației de glucoză (așa-numita „prima fază” a secreției de insulină), o creștere a secreției de proinsulină, un defect în acțiunea insulinotropă a hormonilor incretinic (adică, un defect în diafonia dintre intestinul subțire și defectele endocrine ale pancreasului și a secretiilor interdependente pulsatile). glucagon. În plus față de mediul genetic pentru aceste descoperiri patofiziologice (SNP-uri în genele candidate la diabet), glucotoxicitatea, lipotoxicitatea și efectele citokinelor inflamatorii (secretate în principal de adipocite) contribuie la defecte ale funcției celulelor beta pancreatice și, de asemenea, la pierderea masei celulelor beta în diabetul de tip 2.

Referințe

1. Pierce M, Keen H, Bradley C: Riscul de diabet la descendenții părinților cu diabet zaharat non-insulino-dependent. *Diabet Med* 12:6, 1995.
2. Newman B, Selby JV, King MC și colab.: Concordanță pentru diabetul zaharat de tip 2 (non-insulino-dependent) la gemenii de sex masculin. *Diabetologia* 30:763, 1987.
3. Müssig K, Staiger H, Machicao F și colab: Variante genetice care afectează sensibilitatea la incretină și secreția incretinei. *Diabetologia* 53:2289, 2010.
4. Staiger H, Machicao F, Fritsche A și colab: Pathomechanisms of type 2 diabet genes. *Endocr Rev* 30:557, 2009.
5. Lango H, Palmer CN, Morris AD și colab.: Evaluarea impactului combinat a 18 variante genetice comune de dimensiuni modeste ale efectului asupra riscului de diabet de tip 2. *Diabet* 57:3129, 2008.
6. Ng MC, Park KS, Oh B și colab.: Implicația variantelor genetice lângă TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2 și FTO în diabetul de tip 2 și obezitatea la 6.719 asiatici. *Diabet* 57:2226, 2008.
7. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P și colab: Factori de risc clinic, variante ADN și dezvoltarea diabetului de tip 2. *N Engl J Med* 359:2220, 2008.
8. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM și colab: Scorul genotipului în plus față de factorii de risc obișnuiți pentru predicția diabetului de tip 2. *N Engl J Med* 359:2208, 2008.
9. Sparse T, Grarup N, Andreasen C și colab.: Analiza combinată a 19 variante comune validate de gene de susceptibilitate a diabetului de tip 2 arată o valoare discriminativă moderată și nicio dovadă a interacțiunii genă-genă. *Diabetologia* 52:1308, 2009.
10. Ling C, Del Guerra S, Lupi R și colab.: Reglarea epigenetică a PPARGC1A în insulele cu diabet zaharat de tip 2 uman și efectul asupra secreției de insulină. *Diabetologia* 51:615 – 622, 2008.
11. Ling C, Poulsen P, Simonsson S și colab.: Factorii genetici și epigenetici sunt asociați cu exprimarea - componentei NDUFB6 a lanțului respirator în mușchiul scheletic uman. *J Clin Invest* 117:3427, 2007.
12. Ro€nn T, Poulsen P, Hansson O, et al: Vârsta influențează metilarea ADN-ului și expresia genică a COX7A1 în mușchiul scheletic uman. *Diabetologia* 51:1159, 2008.
13. Florez JC, Jablonski KA, McAteer J, et al: Testarea polimorfismelor WFS1 asociate diabetului în programul de prevenire a diabetului. *Diabetologia* 51:451, 2008.
14. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN și colab.: O variantă comună a genei FTO este asociată cu indicele de masă corporală și predispune la obezitatea în copilărie și la adulți. *Science* 316:889, 2007.
15. Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, et al: Două variante ale cromozomului 17 conferă risc de cancer de prostată, iar cea din TCF2 protejează împotriva diabetului de tip 2. *Nat Genet* 39:977, 2007.
16. Grarup N, Andersen G, Krarup NT și colab.: Testarea de asociere a alelelor noi de risc pentru diabet de tip 2 în loci JAZF1, CDC123/CAMK1D, TSPAN8, THADA, ADAMTS9 și NOTCH2 cu eliberare de insulină, sensibilitate la insulină și obezitate într-un eșantion bazat pe populație de 4.516 de glucoză Danlere de vârstă mijlocie. *Diabet* 57:2534, 2008.
17. Grarup N, Rose CS, Andersson EA și colab.: Studii de asociere a variantelor în apropierea genelor HHEX, CDKN2A/B și IGF2BP2 cu diabet de tip 2 și eliberare afectată de insulină la 10.705 subiecți danezi: validarea și extinderea studiilor de asociere la nivelul genomului. *Diabet* 56:3105, 2007.
18. Groenewoud MJ, Dekker JM, Fritsche A și colab: Variantele CDKAL1 și IGF2BP2 afectează secreția de insulină de primă fază în timpul clampurilor hiperglicemice. *Diabetologia* 51:1659, 2008.
19. Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A și colab.: Polimorfismele din genele TCF7L2, CDKAL1 și SLC30A8 sunt asociate cu conversia afectată a proinsulinei. *Diabetologia* 51:597, 2008.
20. Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR și colab: Varianta comună în MTNR1B asociată cu risc crescut de diabet de tip 2 și secreție precoce de insulină afectată. *Nat Genet* 41:82, 2009.
21. Moore AF, Jablonski KA, McAteer JB, et al: Extensia de tip 2 a diabetului de tip 2 genome-wide association scan results in the diabetes prevention program. *Diabet* 57:2503, 2008.
22. Munoz J, Lok KH, Gower BA, et al: Polimorfismul în gena factorului de transcripție 7-like 2 (TCF7L2) este asociat cu secreția redusă de insulină la femeile nondiabetice. *Diabet* 55:3630, 2006.
23. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B și colab: Varianta E23K a Kir6.2 se asociază cu răspunsul afectat la insulină serică post-OGTT și risc crescut de diabet de tip 2. *Diabet* 52:573, 2003.
24. Palmer ND, Lehtinen AB, Langefeld CD și colab: Asociația polimorfismelor genei TCF7L2 cu răspuns acut redus la insulină la hispanici americani. *J Clin Endocrinol Metab* 93:304, 2008.
25. Pascoe L, Frayling TM, Weedon MN și colab.: Sensibilitatea celulelor beta la glucoză este scăzută cu 39% la persoanele non-diabetice purtătoare de alele multiple cu risc de diabet, comparativ cu cele fără alele de risc. *Diabetologia* 51:1989, 2008.
26. Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC și colab.: Variante în MTNR1B influențează nivelurile de glucoză a jeun. *Nat Genet* 41:77, 2009.
27. Rong R, Hanson RL, Ortiz D și colab.: Analiza de asociere a variației în/lângă FTO, CDKAL1, SLC30A8, HHEX, EXT2, IGF2BP2, LOC387761 și CDKN2B cu diabet de tip 2 și trăsături cantitative asociate la indienii Pima. *Diabet* 58:478, 2009.
28. Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA și colab.: Variante comune în WFS1 conferă risc de diabet de tip 2. *Nat Genet* 39:951, 2007.
29. Saxena R, Gianniny L, Burtt NP și colab.: Polimorfismele comune de un singur nucleotide în TCF7L2 sunt asociate reproductibil cu diabetul de tip 2 și reduc răspunsul la insulină la glucoză la persoanele nediabetice. *Diabet* 55:2890, 2006.
30. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V și colab.: Analiza asocierii la nivel de genom identifică loci pentru diabetul de tip 2 și nivelurile de trigliceride. *Science* 316:1331, 2007.
31. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL și colab: Un studiu de asociere la nivel de genom al diabetului de tip 2 la finlandezi detectează mai multe variante de susceptibilitate. *Science* 316:1341, 2007.
32. Sladek R, Rocheleau G, Rung J și colab: Un studiu de asociere la nivel de genom identifică noi loci de risc pentru diabetul de tip 2. *Nature* 445:881, 2007.
33. Sparse T, Andersen G, Albrechtsen A, et al: Impactul polimorfismelor în WFS1 asupra fenotipurilor prediabetice într-un eșantion bazat pe populație de persoane de vârstă mijlocie cu reglare normală și anormală a glucozei. *Diabetologia* 51:1646, 2008.

34. Staiger H, Machicao F, Kantartzis K şi colab.: Noile loci de risc pentru diabet zaharat de tip 2 derivate din metaanaliză nu determină fenotipurile prediabetice. *PLoS One* 3:e3019, 2008.
35. Staiger H, Machicao F, Schäfer SA şi colab.: Polimorfismele din noul loc de risc de diabet de tip 2 MTNR1B determină funcţia celulelor beta. *PLoS One* 3:e3962, 2008.
36. Staiger H, Machicao F, Stefan N şi colab.: Polimorfismele din noile loci de risc pentru diabetul de tip 2 determină funcţia celulelor beta. *PLoS One* 2:e832, 2007.
37. Staiger H, Stancáková A, Zilinskaite J, et al: Un polimorfism candidat al diabetului de tip 2 în apropierea locusului HHEX afectează eliberarea acută de insulină stimulată de glucoză în populaţiile europene: rezultate din studiul EUGENE2. *Diabet* 57:514, 2008.
38. Stancáková A, Pihlajamäki J, Kuusisto J, şi colab.: Polimorfismul nucleotidic unic rs7754840 al CDKAL1 este asociat cu secreţia afectată de insulină la descendenţii nediabetici ai subiecţilor cu diabet de tip 2 şi la un eşantion mare de bărbaţi cu toleranţă normală la glucoză. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1924, 2008.
39. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al: O variantă în CDKAL1 influenţează răspunsul la insulină şi riscul de diabet de tip 2. *Nat Genet* 39:770, 2007.
40. Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T şi colab: SNP-urile din KCNQ1 sunt asociate cu susceptibilitatea la diabetul de tip 2 la populaţiile din Asia de Est şi Europa. *Nat Genet* 40:1098, 2008.
41. Wegner L, Hussain MS, Pilgaard K şi colab.: Impactul TCF7L2 rs7903146 asupra secreţiei şi acţiunii insulinei la gemenii danezi tineri şi în vârstă. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4013, 2008.
42. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al: Variantele din KCNQ1 sunt asociate cu susceptibilitatea la diabetul zaharat de tip 2. *Nat Genet* 40:1092, 2008.
43. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM şi colab: Replicarea semnalelor de asociere la nivel de genom în probele din Marea Britanie dezvăluie loci de risc pentru diabetul de tip 2. *Science* 316:1336, 2007.
44. Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Larrad MT şi colab.: Polimorfismul genei K121Q PC-1 nu este asociat cu rezistenţa la insulină la o populaţie spaniolă. *Obes Res* 11:603, 2003.
45. Loos RJ, Franks PW, Francis RW şi colab.: Polimorfismele TCF7L2 modulează nivelurile de proinsulină şi funcţia celulelor beta într-o populaţie britanică Europid. *Diabet* 56:1943, 2007.
46. Stolerman ES, Manning AK, McAteer JB şi colab: variantele TCF7L2 sunt asociate cu proporţii crescute proinsulină/insulină, dar nu cu trăsături de obezitate în Studiul Framingham Heart Study. *Diabetologia* 52:614, 2009.
47. Kang ES, Park SY, Kim HJ şi colab.: Efectele polimorfismului Pro12Ala al genei receptorului gamma2 activat de proliferatorul peroxizomului asupra răspunsului la rosiglitazonă în diabetul de tip 2. *Clin Pharmacol Ther* 78:202, 2005.
48. Wolford JK, Yeatts KA, Dhanjal SK şi colab.: Variaţia secvenţei în PPARG poate sta la baza răspunsului diferenţial la troglitazonă. *Diabet* 54:3319, 2005.
49. Blüher M, Lubben G, Paschke R: Analiza relaţiei dintre varianta Pro12Ala din gena PPAR gamma2 şi rata de răspuns la terapia cu pioglitazonă la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. *Diabetes Care* 26:825, 2003.
50. Florez JC, Jablonski KA, Sun MW şi colab: Efectele polimorfismului PPARG P12A asociat diabetului de tip 2 asupra progresiei spre diabet şi răspunsului la troglitazonă. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1502, 2007.
51. Kimber CH, Doney AS, Pearson ER şi colab: TCF7L2 în studiul Go-DARTS: dovezi pentru un efect al dozei genelor atât asupra susceptibilităţii diabetului, cât şi asupra controlului nivelurilor de glucoză. *Diabetologia* 50:1186, 2007.
52. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N şi colab.: Polimorfisme TCF7L2 şi progresia spre diabet în programul de prevenire a diabetului. *N Engl J Med* 355:241, 2006.
53. Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C şi colab.: Variaţia TCF7L2 influenţează răspunsul terapeutic la sulfoniluree: un studiu GoDARTs. *Diabet* 56:2178, 2007.
54. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, et al: Patofiziologia şi tratamentul farmacologic al rezistenţei la insulină. *Endocr Rev* 21:585, 2000.
55. Bonora E, Targher G, Alberiche M şi colab.: Evaluarea modelului de homeostazie oglindeşte îndeaproape tehnica clampului la glucoză în evaluarea sensibilităţii la insulină: studii la subiecţi cu diferite grade de toleranţă la glucoză şi sensibilitate la insulină. *Diabetes Care* 23:57, 2000.
56. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al: Validarea indicelui de sensibilitate la insulină (ISI[0,120]): comparaţie cu alte măsuri. *Diabetes Res Clin Pract* 47:177, 2000.
57. Matsuda M, DeFronzo RA: Indici de sensibilitate la insulină obţinuţi din testul oral de toleranţă la glucoză : comparaţie cu clema de insulină euglicemică. *Diabetes Care* 22:1462, 1999.
58. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al: Utilizarea testului oral de toleranţă la glucoză pentru a evalua eliberarea de insulină şi sensibilitatea la insulină. *Diabetes Care* 23:295, 2000.
59. Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS: Rolul reticulului endoplasmatic în homeostaza lipidelor hepatice şi semnalizarea stresului. *Cell Metab* 15:623, 2012.
60. Nolan CJ, Damm P, Prentki M: Diabetul de tip 2 de-a lungul generaţiilor: de la fiziopatologie la prevenire şi management. *Lancet* 378:169, 2011.
61. Olefsky JM, Glass CK: Macrofage, inflamaţie şi rezistenţă la insulină. *Annu Rev Physiol* 72:219, 2010.
62. Saltiel AR, Kahn CR: Semnalizarea insulinei şi reglarea metabolismului glucozei şi lipidelor. *Nature* 414:799, 2001.
63. Stefan N, Häring HU: Rolul hepatokinelor în metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 9:144, 2013.
64. Häring HU: Receptorul de insulină: mecanism de semnalizare şi contribuţie la patogenia rezistenţei la insulină. *Diabetologia* 34:848, 1991.
65. Kellerer M, Lammers R, Häring HU: Transducţia semnalului de insulină: mecanisme posibile pentru rezistenţa la insulină. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107:97, 1999.
66. Lee YH, White MF: Proteinele substratului receptorului de insulină şi diabet. *Arch Pharm Res* 27:361, 2004.
67. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR: Noduri critice în căile de semnalizare: perspective asupra acţiunii insulinei. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:85, 2006.
68. Cusi K, Maezono K, Osman A şi colab.: rezistenţa la insulină afectează diferenţial semnalizarea mediată de PI 3-kinaza şi MAP kinaza în muşchiul uman. *J Clin Invest* 105:311, 2000.
69. Pollak M: Familia de receptori pentru insulină şi factor de creştere asemănător insulinei în neoplazie: o actualizare. *Nat Rev Cancer* 12:159, 2012.
70. Moller DE, Yokota A, Flier JS: Secvenţă normală de ADNc a receptorului de insulină la indienii Pima cu NIDDM. *Diabet* 38:1496, 1989.
71. O ' Rahilly S, Choi WH, Patel P, et al: Detectarea mutaţiilor în gena receptorului de insulină la pacienţii cu NIDDM prin analiza polimorfismelor conformaţiei monocatenar. *Diabet* 40:777, 1991.
72. Strack V, Bossenmaier B, Stoyanov B, şi colab.: A 973 mutaţia valină la metionină a receptorului uman de insulină: interacţiunea cu substratul receptorului de insulină-1 şi Shc în celulele HEK 293. *Diabe tologia* 40:1135, 1997.
73. Caro JF, Ittoop O, Pories WJ, şi colab.: Studii privind mecanismul rezistenţei la insulină în ficat de la oameni cu diabet non-insulino-dependent. Acţiunea şi legarea insulinei în hepatocite izolate, structura receptorului de insulină şi activitatea kinazei. *J Clin Invest* 78:249, 1986.
74. Kellerer M, Sesti G, Seffer E, şi colab: Altered pattern of insulin receptor isotypes in skeletal muscle membranes of type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 36:628, 1993.
75. Klein HH, Vestergaard H, Kotzke G şi colab.: Creşterea concentraţiei serice de insulină în timpul studiilor de clamp hiperinsulinemic euglycemic duce la activarea similară a receptorului kinazei de insulină în muşchiul scheletic al subiecţilor cu şi fără NIDDM. *Diabet* 344:1310, 1995.
76. Obermaier B, Ermel B, Biemer E şi colab: Insulin receptor kinase in human skeletal muscle. *FEBS Lett* 186:85, 1985.
77. Obermaier-Kusser B, White MF, Pongratz DE şi colab.: O cascadă de autoactivare intramoleculară defectuoasă poate cauza activitatea kinazei reduse a receptorului de insulină al muşchilor scheletici de la pacienţii cu diabet zaharat non-dependent de insulină. *J Biol Chem* 264:9497, 1989.
78. Dunaif A: Rezistenţa la insulină şi sindromul ovarului polichistic: mecanism şi implicaţii pentru patogeneză. *Endocr Rev* 18:774, 1997.
79. Kellerer M, Coghlan M, Capp E şi colab: Mecanism of insulina receptor kinaze inhibition in insulino-dependent diabetes mellitus patients. Fosforilarea serinei 1327 sau treoninei 1348 este nemodificată. *J Clin Invest* 96:6, 1995.
80. Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, şi colab.: Modificări induse de exerciţiu în expresia şi activitatea proteinelor implicate în transducţia semnalului de insulină în muşchiul scheletic: efecte diferenţiale asupra substraturilor receptorilor de insulină 1 şi 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:38, 2000.
81. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM şi colab.: Reversibilitatea activităţii defectuoase a receptorului de insulină adipocitară a kinazei în diabetul zaharat non-insulino-dependent. Efectul pierderii în greutate. *J Clin Invest* 82:1398, 1988.
82. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H: Acţiunea insulinei în muşchiul scheletic de la pacienţii cu NIDDM. *Mol Cell Biochem* 182:153, 1998.
83. Longo N, Wang Y, Smith SA şi colab: Corelaţia genotip-fenotip în rezistenţa severă la insulină moştenită. *Hum Mol Genet* 11:1465, 2002.
84. zaharat nedependenţi de insulină . *Diabetologia* 42:358, 1999.
85. Kim YB, Nikoulina SE, Ciaraldi TP, et al: Activarea normală dependentă de insulină a AKT/protein kinazei B, cu activarea diminuată a fosfoinozitid 3-kinazei, în muşchi în diabetul de tip 2. *J Clin Invest* 104:733, 1999.
86. Krook A, Bjo€rnholm M, Galuska D şi colab.: Caracterizarea transducţiei semnalului şi transportului glucozei în muşchiul scheletic de la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. *Diabet* 49:284, 2000.
87. Pratipanawatr W, Pratipanawatr T, Cusi K, et al: Rezistenţa la insulină a muşchilor scheletici la subiecţii normo glicemici cu un istoric familial puternic de diabet de tip 2 este asociată cu fosforilarea tirozinei substratului 1 al receptorului de insulină stimulat de insulină. *Diabet* 50:2572, 2001.
88. Marchetti P, Lupi R, Federici M, et al: Funcţia secretorie a insulinei este afectată în insulele umane izolate purtând polimorfismul Gly(972) – > Arg IRS-1. *Diabet* 51:1419, 2002.
89. Pedersen O: Genetica rezistenţei la insulină. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107:113, 1999.
90. Stumvoll M, Stefan N, Fritsche A şi colab.: Efectul de interacţiune între polimorfismele comune în PPAR gamma2 (Pro12Ala) şi substratul receptorului de insulină 1 (Gly972Arg) asupra sensibilităţii la insulină. *J Mol Med* 80:33, 2002.
91. T Hart LM, Nijpels G, Dekker JM şi colab.: Variaţii în secreţia de insulină la purtătorii de variante de gene în IRS-1 şi -2. *Diabet* 51:884, 2002.
92. Joost HG, Bell GI, Best JD şi colab.: Nomenclatura familiei GLUT/SLC2A a facilitatorilor de transport zahăr/poliol. *Am J Physiol* 282:E974, 2002.
93. Garvey WT, Hueckstedt TP, Matthaei S şi colab.: Rolul transportatorilor de glucoză în rezistenţa celulară la insulină a diabetului zaharat non-insulino-dependent de tip II. *J Clin Invest* 81:1528, 1988.
94. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH, et al: Dovezi împotriva expresiei modificate a GLUT1 sau GLUT4 în muşchiul scheletic al pacienţilor cu obezitate sau NIDDM. *Diabet* 39:865, 1990.
95. Shepherd PR, Kahn BB: Transportatori de glucoză şi acţiunea insulinei – implicaţii pentru rezistenţa la insulină şi diabetul zaharat. *N Engl J Med* 341:248, 1999.
96. Sinha MK, Raineri-Maldonado C, Buchanan C, şi colab: Adipose tissue glucose transporters in NIDDM. Niveluri scăzute de izoforme musculare/grăsimi. *Diabet* 40:472, 1991.
97. Cline GW, Petersen KF, Krssak M şi colab.: Transportul afectat de glucoză ca cauză a scăderii sintezei glicogenului muscular stimulat de insulină în diabetul de tip 2. *N Engl J Med* 341:240, 1999.
98. Williams KV, Price JC, Kelley DE: Interacţiuni ale transportului afectat al glucozei şi fosforilării în rezistenţa la insulină a muşchilor scheletici. O evaluare doză-răspuns folosind tomografie cu emisie de pozitroni. *Diabet* 50:2069, 2001.
99. Kusari J, Verma US, Buse JB, et al: Analiza secvenţelor de gene ale receptorului de insulină şi ale transportorului de glucoză sensibil la insulină (GLUT-4) la pacienţii cu diabet zaharat de tip comun non-insulino-dependent. *J Clin Invest* 88:1323, 1991.
100. Rosenblatt-Velin N, Lerch R, Papageorgiou I, şi colab: Rezistenţa la insulină în cardiomiocite adulte în curs de dediferenţiere: rolul expresiei şi translocaţiei GLUT4. *FASEB J* 18:872, 2004.
101. Bjo€rntorp P: Obezitatea viscerală: un „ sindrom de civilizaţie ” . *Obes Res* 1:206, 1993.
102. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, et al: Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arterioscleroza* 10:497, 1990.
103. Marniemi J, Kronholm E, Aunola S, et al: Grăsimea viscerală şi stresul psihosocial la gemeni identici discordanţi pentru obezitate. *J Intern Med* 251:35, 2002.
104. Baghaei F, Rosmond R, Westberg L şi colab.: Gena CYP19 şi asocierile cu androgeni şi obezitatea abdominală la femeile în premenopauză. *Obes Res* 11:578, 2003.
105. Staiger H, Häring HU: Adipocitokine: mediatori umorali derivaţi din grăsimi ai homeostaziei metabolice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:67, 2005.
106. Heni M, Machann J, Staiger H, et al: Grăsimea pancreatică este asociată negativ cu secreţia de insulină la persoanele cu glucoză a jeun afectată şi/sau toleranţă la glucoză afectată: un studiu de rezonanţă magnetică nucleară. *Diabetes Metab Res Rev* 26:200, 2010.
107. Machann J, Häring H, Schick F şi colab: rezistenţa la lipide şi la insulină intramiocelulare. *Diabetes Obes Metab* 6:239, 2004.
108. Stefan N, Kantartzis K, Häring HU: Cauze şi consecinţe metabolice ale ficatului gras. *Endocr Rev* 29:939, 2008.
109. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al: Conţinutul de grăsime pancreatică şi funcţia celulelor beta la bărbaţii cu şi fără diabet de tip 2. *Diabetes Care* 30:2916, 2007.
110. Arner P: Adipocitatea regională la om. *J Endocrinol* 155:191, 1997.
111. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N şi colab: Adiponectin and adiponectin receptors in insulina rezistenta, diabet şi sindromul metabolic. *J Clin Invest* 116:1784, 2006.
112. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ şi colab.: Adipokines în inflamaţie şi boli metabolice. *Nat Rev Immunol* 11:85, 2011.
113. Turer AT, Scherer PE: Adiponectina: perspective mecanice şi implicaţii clinice. *Diabetologia* 55:2319, 2012.
114. Antoniades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D şi colab.: Adiponectin: from obezity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 10:269, 2009.
115. Li S, Shin HJ, Ding EL şi colab: Nivelurile de adiponectin şi riscul de diabet de tip 2: o revizuire sistematică şi meta-analiză. *JAMA* 302:179, 2009.
116. Maury E, Brichard SM: Dereglarea adipokinelor, inflamaţia ţesutului adipos şi sindromul metabolic . *Mol Cell Endocrinol* 314:1, 2010.
117. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al: Adiponectina stimulează utilizarea glucozei şi oxidarea acizilor graşi prin activarea protein kinazei activate de AMP. *Nat Med* 8:1288, 2002.
118. Mitchell F: Obezitate: glipican-4: rol în semnalizarea insulinei. *Nat Rev Endocrinol* 8:505, 2012.
119. Pedersen BK, Febbraio MA: Muşchi, exerciţii fizice şi obezitate: muşchiul scheletic ca organ secretor. *Nat Rev Endocrinol* 8:457, 2012.
120. Utriainen T, Takala T, Luotolahti M, et al: rezistenţa la insulină caracterizează absorbţia de glucoză în muşchii osos, dar nu şi în inimă în NIDDM. *Diabetologia* 41:555, 1998.
121. Jacob S, Machann J, Rett K, et al: Asocierea conţinutului crescut de lipide intramiocelulare cu rezistenţa la insulină la descendenţii slabi nondiabetici ai subiecţilor cu diabet de tip 2. *Diabet* 48:1113, 1999.
122. Petersen KF, Shulman GI: Patogenia rezistenţei la insulină a muşchilor scheletici în diabetul zaharat de tip 2. *Am J Cardiol* 90:11G, 2002.

123. Thamer C, Machann J, Bachmann O, și colab: Lipide intramiocelulare: determinanți antropometrici și relații cu capacitatea aerobă maximă și sensibilitatea la insulină. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1785, 2003.
124. Virkamäki A, Korsheninnikova E, Seppälä-Lindroos A, et al: lipidele intramiocelulare sunt asociate cu rezistența la acțiunile insulinei in vivo asupra absorbției glucozei, antilipolizei și căilor de semnalizare precoce a insulinei în mușchiul scheletic uman. *Diabet* 50:2337, 2001.
125. Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR și colab: Metabolismul acizilor grași ai mușchilor scheletici în asociere cu rezistența la insulină, obezitatea și pierderea în greutate. *Am J Physiol* 277:E1130, 1999.
126. Kelley DE, Goodpaster BH: Trigliceride ale mușchilor scheletici. Un aspect al adipozității regionale și al rezistenței la insulină. *Diabetes Care* 24:933, 2001.
127. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, et al: Dezordinea de stocare și mobilizare a grăsimilor în esisul patogen al rezistenței la insulină și al diabetului de tip 2. *Endocr Rev* 23:201, 2002.
128. Staiger H, Tschritter O, Machann J, și colab: Relația dintre concentrațiile de adiponectină și leptine serice cu distribuția grăsimii corporale la om. *Obes Res* 11:368, 2003.
129. Hoene M, Weigert C: Răspunsul la stres al ficatului la exercițiul fizic. *Exerc Immunol Rev* 16:163, 2010.
130. Kantartzis K, Thamer C, Peter A, et al: Fitness cardiorespirator ridicat este un predictor independent al reducerii grăsimii hepatice în timpul unei intervenții în stilul de viață în boala ficatului gras non-alcoolic. *Gut* 58:1281, 2009.
131. Goodyear LJ: protein kinaza activată de AMP: un intermediar de semnalizare esențial pentru transportul de glucoză stimulat de efort? *Exercic Sport Sci Rev* 28:113, 2000.
132. Hoene M, Weigert C: Rolul interleukinei-6 în rezistența la insulină, distribuția grăsimii corporale și echilibrul energetic. *Obes Rev* 9:20, 2008.
133. Pedersen BK: Boala inactivității fizice - și rolul miokinelor în dialogul încrucișat cu grăsimea musculară. *J Physiol* 587(23):5559, 2009.
134. Han SH, Sakuma I, Shin EK și colab.: Efecte antiateroscleroticе și anti-rezistență la insulină ale adiponectinei: studii de bază și clinice. *Prog Cardiovasc Dis* 52:126, 2009.
135. Unger RH, Cherrington AD: Restructurarea glucagonocentrică a diabetului: o schimbare fiziopatologică și terapeutică. *J Clin Invest* 122:4, 2012.
136. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S și colab.: Glucoză și metabolismul acizilor graşi liberi în diabetul zaharat non-dependent de insulina. Dovezi pentru mai multe locuri de rezistență la insulină. *J Clin Invest* 84:205, 1989.
137. Matsuda M, Defronzo RA, Glass L și colab.: Curba doză-răspuns de glucagon pentru producția hepatică de glucoză și eliminarea glucozei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și la indivizi normali. *Metabolism* 51:1111, 2002.
138. O ' Meara NM, Sturis J, Van Cauter E, et al: Lipsa controlului de către glucoză a oscilațiilor secretoare de insulină ultradiană în toleranța la glucoză afectată și în diabetul zaharat non-insulino-dependent. *J Clin Invest* 92:262, 1993.
139. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F și colab.: Steatohepatita nonalcoolică: asocierea rezistenței la insulină și a anomaliilor mitocondriale. *Gastroenterology* 120:1183, 2001.
140. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, et al: Acumularea de grăsime în ficat este asociată cu defecte în suprimarea insulinei a producției de glucoză și acizii graşi liberi din ser, independent de obezitate la bărbații normali. *J Clin Endocrinol Metab* 87(3023):87, 2002.
141. Khashab M, Chalasani N: Utilizarea sensibilizatorilor de insulină în NASH. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:1067, 2007.
142. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al: Diagnosticul și managementul bolii hepatice grase non-alcoolice: ghid de practică de către Asociația Americană de Gastroenterologie, Asociația Americană pentru Studiul Bolilor de Ficat și Colegiul American de Gastroenterologie. *Gastro enterology* 142:1592, 2012.
143. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH: Boala ficatului gras uman: întrebări vechi și perspective noi. *Science* 332:1519, 2011.
144. Bugianesi E: Steatohepatită non-alcoolică şi cancer. *Clin Liver Dis* 11:191, 2007.
145. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA: Boala ficatului gras nonalcoolic și carcinom hepatocelular : o conexiune grea. *Hepatology* 51:1820, 2010.
146. Targher G, Day CP, Bonora E: Risc de boală cardiovasculară la pacienții cu boală hepatică grasă nealcoolică. *N Engl J Med* 363:1341, 2010.
147. Weikert C, Stefan N, Schulze MB și colab.: Nivelurile plasmatice ale fetuinei-a și riscul de infarct miocardic și accident vascular cerebral ischemic. *Circulație* 118:2555, 2008.
148. Havrankov J, Roth J, Brownstein M: Receptorii de insulină sunt larg distribuiti în sistemul nervos central al șobolanului. *Nature* 272:827, 1978.
149. Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, et al: Sensibilitatea crescută la insulină cerebrală este asociată cu pierderea grăsimii corporale în timpul intervenției în stilul de viață. *Diabetologia* 55:175, 2012.
150. Porte D Jr, Seeley RJ, Woods SC, et al: Obezitatea, diabetul și sistemul nervos central. *Diabe tologia* 41:863, 1998.
151. Obici S, Feng Z, Karkanias G, et al: Scăderea receptorilor hipotalamici de insulină cauzează hiperfagie și rezistență la insulină la șobolani. *Nat Neurosci* 5:566, 2002.
152. Obici S, Zhang BB, Karkanias G și colab.: Semnalizarea insulinei hipotalamice este necesară pentru inhibarea producției de glucoză. *Nat Med* 8:1376, 2002.
153. Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ și colab.: Insulina, glucagonul și glucoza prezintă oscilații sincrone și susținute la maimuțele care postesc. *Science* 195:177, 1977.
154. Porksen N, MunnS, SteersJ, et al: Impactul tehnicii de eșantionare asupra evaluării secreției de insulină pulsatilă prin deconvoluție și analiză cluster. *Am J Physiol* 269:E478, 1995.
155. Song SH, McIntyre SS, Shah H și colab.: Măsurarea directă a secreției pulsatile de insulină din vena portă la subiecții umani. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4491, 2000.
156. Paolisso G, Scheen AJ, Giugliano D și colab.: Livrarea insulinei pulsatile are efecte metabolice mai mari decât administrarea continuă de hormoni la om: importanța frecvenței pulsului. *J Clin Endo crinol Metab* 72:607, 1991.
157. O ' Rahilly S, Turner RC, Matthews DR: Secreția pulsatilă afectată de insulină la rudele pacienților cu diabet zaharat non-insulino-dependent. *N Engl J Med* 318:1225, 1988.
158. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ și colab.: Modele anormale de secreție de insulină în diabetul zaharat non-insulino-dependent. *N Engl J Med* 318:1231, 1988.
159. Meier JJ, Pennartz C, Schenker N și colab.: Hiperglicemia este asociată cu secreția pulsatilă de insulină afectată: efectul terapiei cu insulină bazală. *Diabetes Obes Metab* 15:258, 2013.
160. Menge BA, Grüber L, Jorgensen SM și colab: Pierderea relației inverse între insulină pulsatilă și secreția de glucagon la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *Diabet* 60:2160, 2011.
161. Bratanova-Tochkova TK, Cheng H, Daniel S și colab.: Mecanisme de declanșare și creștere, bazine de granule și secreție bifazică de insulină. *Diabet* 51:S83, 2002.
162. Daniel S, Noda M, Straub SG, et al: Identificarea pool-ului de granule andocat responsabil pentru prima fază a secreției de insulină stimulată de glucoză. *Diabet* 48:1686, 1999.
163. Porte D Jr, Pupo AA: Răspunsurile insulinei la glucoză: dovezi pentru un sistem cu două piscine la om. *J Clin Invest* 48:2309, 1969.
164. Rorsman P, Eliasson L, Renstr€om E și colab.: Fiziologia celulară a secreției bifazice de insulină. *News Physiol Sci* 15:72, 2000.
165. Asociația Americană de Diabet: Diagnosticul și clasificarea diabetului zaharat. *Diabetes Care* 36(Suppl 1):S67, 2013.
166. Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr: Secreția de insulină în diabetul zaharat. *Am JMed* 70:579, 1981.
167. Stumvoll M, Fritsche A, Häring HU: Caracterizarea clinică a secreției de insulină ca bază pentru analizele genetice. *Diabet* 51 (Suppl 1): S122, 2002.
168. Stumvoll M, Fritsche A, Stefan N și colab.: Un clam hiperglicemic de 60 de minute este suficient pentru a evalua ambele faze ale secreției de insulină. *Horm Metab Res* 32:230, 2000.
169. Luzi L, DeFronzo RA: Efectul pierderii secreției de insulină de primă fază asupra producției hepatice de glucoză și a eliminării glucozei tisulare la om. *Am J Physiol* 257:E241, 1989.
170. Oheim M, Loerke D, Stühmer W, și colab: Procesele multiple dependente de stimulare reglează dimensiunea bazinului eliberabil de vezicule. *Eur Biophys J* 28:91, 1999.
171. Vague P, Moulin JP: Sensibilitatea defectuoasă la glucoză a celulei B în diabetul nedependent de insulină . Ameliorarea după douăzeci de ore de normoglicemie. *Metabolism* 31:139, 1982.
172. Mitrakou A, Kelley D, Veneman T și colab: Contribuția metabolismului anormal al glucozei musculare și hepatice la hiperglicemia postprandială în NIDDM. *Diabet* 39:1381, 1990.
173. Meier JJ, Kjems LL, Veldhuis JD și colab.: Suprimarea postprandială a secreției de glucagon depinde de secreția pulsatilă intactă de insulină: dovezi suplimentare pentru ipoteza insulinei intrainsulate. *Diabe tes* 55:1051, 2006.
174. Temple RC, Carrington CA, Luzio SD și colab.: Insulin deficiency in non-insulino-dependent diabet. *Lancet* 1:293, 1989.
175. Kahn SE, Halban PA: Eliberarea de proinsulină procesată incomplet este cauza proinsulinemiei disproporționate a NIDDM. *Diabet* 46:1725, 1997.
176. Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL și colab.: Proinsulina ca marker pentru dezvoltarea NIDDM la bărbații japonezi-americani. *Diabet* 44:173, 1995.
177. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG și colab.: Proinsulină crescută disproporționat la indienii Pima cu diabet zaharat non-insulino-dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1247, 1990.
178. Rhodes CJ, Alarcón C: Ce defect al celulelor beta ar putea duce la hiperproinsulinemie în NIDDM? Câteva indicii din progresele recente făcute în înțelegerea mecanismului de procesare a proinsulinei . *Diabet* 43:511, 1994.
179. Drucker DJ, Nauck MA: Sistemul incretinei: agoniști ai receptorului peptidei-1 de tip glucagon și inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4 în diabetul de tip 2. *Lancet* 368:1696, 2006.
180. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG și colab.: Efectele incretinei ale creșterii încărcăturilor de glucoză la om calculate din răspunsurile de insulină venoasă și C-peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 63:492, 1986.
181. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C și colab.: Activitatea incretină conservată a peptidei 1 asemănătoare glucagonului [7-36 amidă], dar nu a polipeptidei sintetice inhibitoare gastrice umane la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *J Clin Invest* 91:301, 1993.
182. Nauck M, St€ockmann F, Ebert R și colab: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulino-dependent) diabet. *Diabetologia* 29:46, 1986.
183. Nauck MA, Kleine N, Orskov C și colab.: Normalizarea hiperglicemiei a jeun prin peptida exogenă de tip glucagon 1 (7-36 amidă) la pacienții diabetici de tip 2 (non-insulino-dependenți). *Diabetologia* 36:741, 1993.
184. Gallwitz B: Efectele anorexigene ale GLP-1 și analogii săi. *Handb Exp Pharmacol* 209:185, 2012.
185. Turton MD, O ' Shea D, Gunn I, et al: Un rol pentru glucagon-like peptide-1 în reglarea centrală a hrănirii. *Nature* 379:69, 1996.
186. Ussher JR, Drucker DJ: Biologia cardiovasculară a sistemului incretinei. *Endocr Rev* 33:187, 2012.
187. Russell-Jones D, Gough S: Progrese recente în terapiile pe bază de incretine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:489, 2012.
188. Kumar AF, Gruessner RW, Seaquist ER: Risc de intoleranță la glucoză și diabet la donatorii cu hemipan createctomizați selectați pentru metabolismul normal al glucozei preoperator. *Diabetes Care* 31:1639, 2008.
189. Menge BA, Tannapfel A, Belyaev O, et al: Pancreatectomia parțială la oameni adulți nu provoacă regenerarea celulelor beta. *Diabet* 57:142, 2008.
190. Grupul studiului prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS): control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). *Lancet* 352:837, 1998.
191. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, și colab: Deficit de celule beta și apoptoză crescută a celulelor beta la oamenii cu diabet de tip 2. *Diabet* 52:102, 2003.
192. Meier JJ, Menge BA, Breuer TG și colab: Evaluarea funcțională a zonei celulelor beta pancreatice la om. *Diabet* 58:1595, 2009.
193. Westermark P, Wilander E: Influența depozitelor de amiloid asupra volumului insulelor în diabetul zaharat la maturitate. *Diabetologia* 15:417, 1978.
194. Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi N și colab.: Reducerea masei celulelor beta și a expresiei leziunilor ADN legate de stresul oxidativ în insula pacienților cu diabet zaharat de tip II japonezi. *Diabetologia* 45:85, 2002.
195. Yki-Järvinen H, Esko N, Eero H și colab: Beneficii clinice și mecanisme ale unui răspuns susținut la terapia intermitentă cu insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență secundară a medicamentului. *Am JMed* 84:185, 1988.
196. Unger RH: Boli lipotoxice. *Annu Rev Med* 53:319, 2002.
197. Eitel K, Staiger H, Brendel MD și colab.: Rolul diferit al acizilor grași saturați și nesaturați în apoptoza celulelor beta. *Biochem Biophys Res Commun* 299:853, 2002.
198. Eitel K, Staiger H, Rieger J și colab.: Activarea proteinei kinazei C delta și translocarea în nucleu sunt necesare pentru apoptoza indusă de acizi grași a celulelor secretoare de insulină. *Diabet* 52:991, 2003.
199. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, et al: Grăsimile dietetice și incidența diabetului de tip 2 la femeile în vârstă din Iowa. *Diabetes Care* 24:1528, 2001.
200. Salmerón J, Hu FB, Manson JE și colab.: Aportul de grăsimi dietetice și riscul de diabet de tip 2 la femei. *Am J Clin Nutr* 73:1019, 2001.

3 Type 1 Diabetes
Pathophysiology, Molecular Mechanisms, Genetic Insights

Petter Bjornstad and Marian J. Rewers

PATHOGENESIS, 24
AUTOIMMUNITY, 24
Loss of Tolerance, 25
Autoantigens, 26
Adaptive Immune Response, 27
Innate Immune System Response, 28
ETIOLOGY, 29
Genetics, 29
Environmental Factors, 31
SUMMARY, 33
REFERENCES, 33

Diabetul zaharat de tip 1 (DM1) este una dintre cele mai răspândite boli cronice ale copilăriei, afectând peste 1,4 milioane de oameni din Statele Unite, dintre care 150.000 sunt copii. [1,2] În ultimii 50 de ani, incidența la copii a crescut cu o rată rapidă de până la 5% pe an la nivel mondial, adică se dublează la fiecare 20 de ani. [3] Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta T1DM depășește acum 1% în America de Nord și Europa. În timp ce T1DM reprezintă doar aproximativ 5% din diabetul zaharat, este asociat cu o morbiditate, mortalitate și costuri de îngrijire a sănătății mai mari decât diabetul de tip 2 (T2DM). [4]

Incidența T1DM este trimodală, atingând vârful la vârstele de 2, 4 până la 6 ani și 10 până la 14 ani. Acest model poate reflecta infecții specifice vârstei și rezistență crescută la insulină a pubertății. Deși copiii sunt cel mai vizibil afectați, jumătate dintre pacienții cu DZ1 sunt diagnosticați după vârsta de 20 de ani. cu toate acestea, a fost raportată o ușoară predominanță masculină în populațiile cu risc ridicat și invers în grupurile etnice cu risc scăzut. [5]

Pandemia în curs de desfășurare a DM1 nu poate fi atribuită geneticii sau creșterii supraviețuirii și fecundității adulților cu DM1; trebuie să fie în joc un factor sau factori puternici de mediu. În acest capitol, trecem în revistă fiziopatologia sub - DM1 mincinoasă și discutăm posibilele mecanisme care leagă predispoziția genetică de factorii declanșatori de mediu în dezvoltarea DM1.

PATOGENEZĂ

T1DM se caracterizează printr-o perioadă preclinică lungă de - atac auto-imun asupra celulelor beta, efectuată de celulele T autoreactive și marcată de apariția autoanticorpilor împotriva autoantigenelor celulelor beta. Procesul pare să rezulte din pierderea toleranței la autoantigenele celulelor beta la indivizii susceptibili genetic. Au fost implicați mai mulți factori declanșatori de mediu, dar niciunul nu a fost dovedit cu siguranță. Figura 3-1 ilustrează complexitatea patogenezei care stă la baza T1DM.

Pancreasul normal are o capacitate mare de rezervă; cel puțin 70% din capacitatea funcțională a celulelor beta trebuie să fie pierdută înainte de a se dezvolta T1DM clinic. Studiile asupra pancreatei umane la pacienții cu DZT1 stabilit sugerează că un număr de celule beta sunt capabile să supraviețuiască insultei autoimune, dar nu sunt capabile să secrete cantități suficiente de insulină pentru a preveni hiperglicemia. Rozatoarele pot genera noi celule progenitoare de celule beta, [6] dar nu există dovezi pentru regenerarea celulelor beta la oamenii cu diabet.

Distrugerea selectivă a celulelor beta pancreatice are ca rezultat insulinopenie. Deteriorarea secreției de insulină este, de asemenea, parțial funcțională și este cauzată de inhibarea secreției de insulină de către citokinele interleukina 1 (IL-1), - factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), TNF- β și interferonul gama (IFN - γ). [7] Rezistența la insulină poate juca, de asemenea, un rol în patogenia T1DM și nu poate fi explicată pur și simplu prin obezitate sau pubertate.

După diagnostic, pacienții cu DZ1 sunt mai rezistenți la insulină decât martorii non-diabetici, în ciuda unei adipozități similare, a compoziției grăsimii corporale și a colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL). [8] Rezistența semnificativă la insulină a fost documentată la pacienții cu DZ1 la sau în apropierea țintelor hemoglobinei A1c (HbA1c), [8,9] sugerând că rezistența la acțiunea insulinei asupra glucozei și suprimarea acizilor grași neesterificati nu sunt mediate de glicemia predominantă. [8] La pacienții tratați cu insulină, rezistența la insulină este secundară expunerii prelungite la niveluri suprafiziologice de insulină exogenă care cresc acumularea de grăsime ectopică în ficat și mușchii scheletici [8] și crește stresul oxidativ. [10–12] Se crede că grăsimea acumulată ectopic și cataboliții săi induc rezistența la insulină prin diferite căi de semnalizare, inclusiv protein kinaze activate de mitogen (MAPK), protein kinaze C, I κ B kinaze, S6 kinaze și stres reticulului endoplasmatic. [13–15] Rezistența cronică la insulină crește riscul de complicații macrovasculare și microvasculare diabetice. [8,16–18a]

AUTOIMUNITATE

Tulpina de șoarece cu diabet zaharat non-obez (NOD) este un model esențial al T1DM autoimun. Avantajul acestei tulpini murine este că dezvoltă diabet autoimun spontan, care are multe asemănări cu diabetul autoimun de tip 1 la pacienții umani. Cercetările recente asupra acestui model au oferit o mulțime de informații asupra mecanismelor probabil implicate în patogenia T1DM. [19,20]

În prezent, este general acceptat că T1DM apare dintr-o defalcare a auto-toleranței la autoantigenele celulelor beta. Inflamația cronică mediată de celulele T a insulelor are ca rezultat distrugerea selectivă a celulelor beta și economisirea celulelor polipeptidice alfa, delta și pancreatice. [21] Sunt posibile scenarii alternative - de exemplu, un răspuns imunitar adaptativ la infecția persistentă a insulelor în care celulele beta sunt deosebit de sensibile la uciderea mediată de citokine IL-1 β și expresia crescută a moleculelor de clasa I în timpul infecțiilor locale poate crește susceptibilitatea acestora. [22,23]

Datele autopsiei au arătat că distrugerea este cauzată de infiltrarea insulelor de către macrofage, celule dendritice,

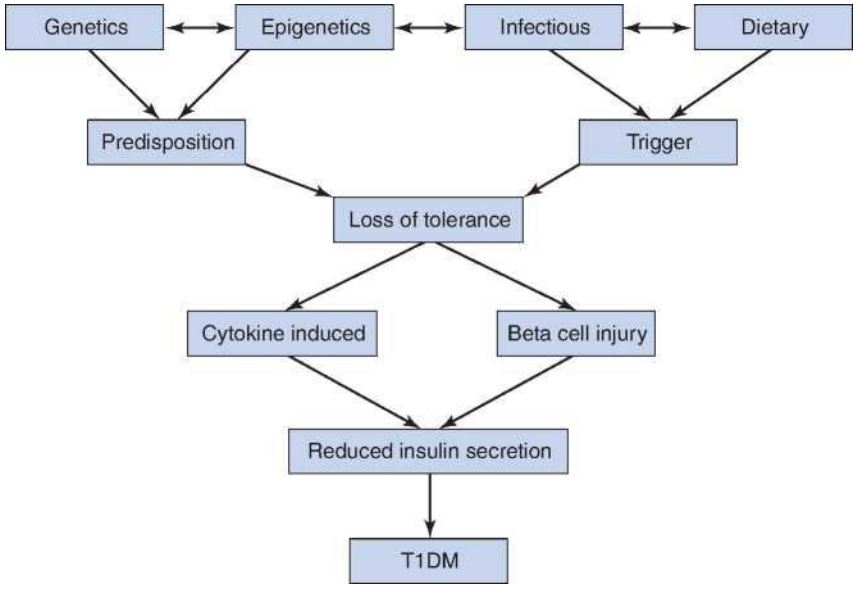


FIGURE 3-1 Diagram showing the complexity of the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus (T1DM).

celule ucigașe și limfocite. [24] Celulele T sunt actorii cheie în atacul autoimun al celulelor beta, inclusiv celulele T helper, celulele T citotoxice și celulele T reglatoare. [25] Răspunsul umoral și producția de autoanticorpi nu provoacă leziuni directe ale celulelor beta, dar se dezvoltă secundar deteriorării celulelor beta și sunt markeri utili ai bolii.

Pierderea toleranței

Toleranța imună este esențială pentru a obține homeostază imună și auto-toleranță. Pierderea auto-toleranței este semnul principal al patogenezei T1DM. Stabilirea toleranței începe în viața fetală și include atât un braț central, cât și unul periferic. Toleranța centrală este procesul prin care celulele T și β imature dobândesc toleranță la auto -antigenele în timpul maturării în timus și, respectiv, în măduva osoasă. Constă în selecție pozitivă și negativă. Selecția pozitivă este procesul de testare a celulelor T pentru restricția complexului major de histocompatibilitate (MHC). Celulele T cu receptori cu legare slabă la MHC clasa I și II sunt lăsate să supraviețuiască (selectate pozitiv). Acest proces este important prin faptul că stabilește un sistem în care toate celulele T mature vor avea receptori pentru celulele T (TCR) care recunosc antigenele prezentate de MHC. Selecția negativă este procesul prin care celulele T care se leagă cu afinitate mare la MHC clasa I și II, singure sau purtând autopeptide, sunt eliminate prin apoptoză. Pentru ca toleranța centrală să fie eficientă, elementele stromale cu selecție negativă din medula timusului vor trebui să exprime o mare diversitate de antigene cu restricții tisulare (TRA) care reprezintă atâtea auto-antigene exprimate în afara timusului, cât este necesar pentru a stabili și a menține auto-toleranța. Acest lucru este posibil prin expresia genică promiscuă , care este expresia unui set foarte divers de gene în celulele epiteliale timice medulare, altfel exprimate într-o manieră strict restricționată de țesut. Cu excepția implicării regulatorului autoimun (AIRE), reglarea moleculară și celulară a acestui tipar de expresie genică este puțin înțeleasă. Absența unui singur TRA este suficientă pentru a provoca autoimunitate spontană. [26]

Sub acest model, disfuncția timusului ar putea duce la o scădere a expresiei antigenelor asociate cu T1DM
promovând o îmbogățire continuă a repertoriului de celule T periferice cu celule T autoreactive, precum și o scădere a selecției celulelor T reglatoare specifice (Tregs). Transplantul de timus de la șobolani rezistenți la diabet la diabet poate preveni insulita și diabetul; dimpotrivă, transplantul de timus de la diabetici neobezi la șoareci rezistenți la diabet a indus insulita. [27 , 28] Toți membrii familiei genelor insulinei sunt exprimați în timus. [29] La șoareci, la care două gene codifică (pro)insulină (Ins1 și Ins2), Ins2 este exprimat predominant în timus, în timp ce Ins1 este dominant în celulele beta insulare, ceea ce duce la o toleranță imună mai mare la *Ins2. Șoarecii NOD cogenici Ins2~* au o rată semnificativ mai mare de insulită și diabet decât șoarecii NOD cogenici *Ins1* . [30 , 31]

Selecția timică negativă nu este în întregime eficientă și permite, din neatenție, efluxul unor celule T autoreactive cu TCR cu afinitate scăzută pentru auto-antigene. Pentru a evita dezvoltarea autoimunității, există mecanisme suplimentare. Unul dintre aceste mecanisme este generarea timică de Treg, care mențin homeostazia sistemului imunitar și toleranța la auto-antigene prin controlul celulelor T autoreactive. Depleția Tregs care apar în mod natural provoacă o boală autoimună multiorganică, de exemplu, sindromul IPEX (poliendocrinopatie de imunodereglare, enteropatie X-linked) - o deficiență congenitală rară a expresiei cutiei P3 (FOXP3) la om. [32] Tregs constituie 10% din celulele T CD4 $^{+}$ din timus și periferie și exprimă lanțul alfa al receptorului IL-2 (CD25) și proteina FOXP3. [33] Ele sunt inițial anergice, dar atunci când sunt activate, suprimă proliferarea și producția de IL-2 a celulelor T naive și cu memorie. [34]

Un alt mecanism care permite toleranța periferică la auto- -antigenele implică anergia. Când un limfocit autoreactiv își recunoaște antigenul înrudit pe o celulă, dar nu primește semnalul co-stimulator necesar, devine anergizat. Glicoproteinele de suprafață celulară CD80 (B7-1) și CD86 (B7-2) sunt molecule co-stimulatoare esențiale, găsite aproape exclusiv pe celulele profesionale prezentatoare de antigen (APC). Interacțiunea acestor molecule B7 pe APC-uri cu CD28 pe celulele T este necesară pentru activarea celulelor T. Mai mult, dacă celulele T naive devin activate, ele exprimă un plus

receptor numit *limfocit T citotoxic – asociat 4* (CTLA-4), care are o afinitate de legare mai mare pentru moleculele B7 decât CD28. [35] Legarea CTLA-4 la B7 are ca rezultat un semnal negativ către celulele T, ducând la inhibarea activității celulelor T. [36] CTLA-4 este, de asemenea, o moleculă co-stimulatoare importantă exprimată de celulele T-regulatoare. [37]

β apare ca rezultat al ștergerii clonale prin apoptoza celulelor β imature reactive la auto -antigenele. Celulele β imature care exprimă IgM de suprafață care reacționează cu auto-antigenele devin neresponsive sau anergice. Astfel, numai acele celule β care nu reacționează cu auto-antigenele din măduva osoasă sunt lăsate să se maturizeze și să migreze la periferie unde are loc maturarea ulterioară.

Autoantigene

Mai multe autoantigene au fost identificate în T1DM și pot juca un rol important în inițierea și progresia leziunii autoimune (Tabelul 3-1). Majoritatea autoantigenelor sunt antigenul leucocitar uman (HLA) A2 restricționat, epitopi de celule T CD8 $^{+}$, cum ar fi proinsulina, decarboxilaza acidului glutamic (GAD), proteina legată de subunitatea catalitică a glucoză-6-fosfatază specifică insulei (IGRP) și polipeptida amiloid insulă (IAPP). [38,39] Studiul antigenelor în dezvoltarea T1DM este mai complicat decât se credea inițial și include următoarele concepte: (1) răspândirea intermoleculară a antigenicității ; (2) scindare specifică țesuturilor producând peptide antigenice specifice celulelor beta; și (3) sinergia antigenelor multiple de insulită.

TABELUL 3-1 Autoantigeni și autoanticorpi

AUTOANTIGEN	DESCRIEREA ANTIGENULUI	ANTICORP
Insulină	Proteine secretate de celulele β	IAA
Decarboxilaza acidului glutamic	Decarboxilarea glutamatului în GABA catalizează enzimele	GADA
Proteine asociate insulinomului 2	Proteine neuroendocrine	IA-2A
Subunitatea catalitică de glucoză-6-fosfatază specifică insulei – proteină înrudită	Subunitatea catalitică a glucozo-6-fosfatazei	IGRPA
Cromogranina A	Proteine găsite în granulele secretoare din celulele β	ChgAA
Transportor de zinc 8	Celula β – transportor de zinc cu eflux de cationi specific	ZnT8A

GABA = acid Y-aminobutiric.

În ceea ce privește răspândirea intermoleculară a antigenității, știm că răspunsul inițial al anticorpilor în T1DM are loc în primul rând împotriva insulinei sau GAD, răspândindu-se în timp la alți antigeni. Clivajul specific de țesut pare critic pentru generarea de autoantigene diabetogene. Un bun exemplu este produsul de scindare al cromograninei A (ChgA)-WE-14, care este recunoscut în mod specific de TCR patogen BDC2.5 (vezi mai târziu). De asemenea, poate fi necesar ca celulele T să țintească mai multe antigene ale celulelor beta pentru a avea loc dezvoltarea T1DM (sinergia a mai multor antigene). De exemplu, țintirea IGRP de către celulele T CD8 $^{+}$ este foarte diabetogenă, dar numai în contextul celulelor T care vizează și peptida de insulină B:9-23. [40]

Insulină

Insulina este compusă din două lanțuri peptidice denumite lanțuri A și lanțuri B, care sunt legate între ele prin două legături disulfurice, iar în lanțul A se formează o disulfură suplimentară. Lanțul A este format din 21 de aminoacizi, iar lanțul B din 30 de aminoacizi. Proinsulina este precursorul prohormon al insulinei. Peptida C, un pep de 31 de aminoacizi , este scindată din proinsulină, deoarece este transformată enzimatic în insulină. O ipoteză principală actuală este că insulina însăși poate fi autoantigenul crucial în DZ1. La șoarecii NOD, o singură mutație de aminoacid a peptidei de insulină 9-23 previne dezvoltarea diabetului. [41] Recent, studiile NOD au arătat, de asemenea, că *numai* APC-urile din insule sunt capabile să stimuleze celulele T anti-B:9-23. [42] Mai mult, eliminările genelor de insulină la șoarecii NOD influențează foarte mult progresia către boală. [31] În plus, administrarea de insulină sau lanțul său B poate preveni sau întârzia diabetul la șoarecii susceptibili în timpul fazei prediabetice. Studiile prospective, inclusiv BABYDIAB german și Studiul finlandez de predicție și prevenire a diabetului (DIPP), indică, de asemenea, că autoanticorpii împotriva insulinei apar de obicei înaintea oricăror alți anticorpi, inclusiv anti-GAD65, anti-IA-2 și transportor anti-zinc 8 (ZnT8) (Tabelul 3-2). [43–45]

Este uimitor faptul că proinsulina, o proteină cu doar 86 de aminoacizi, conține atât de mulți epitopi pentru un spectru de alele HLA clasa I și clasa II. Epitopii de reacție a celulelor T au fost demonstrați în lanțurile de insulină A și B, [46,47] mareea C pep și joncțiunea lanțului BC și regiunea de joncțiune a lanțului CA. [48] Au fost raportate celule T CD4 $^{+}$ și CD8 $^{+}$ specifice care vizează insulină și epitopi precursori atât în DZT1 nou diagnosticat, cât și în cazul cronic. [49]

Reactivitatea celulelor CD4 $^{+}$ T a fost observată mai ales în legătură cu alelele de susceptibilitate HLA-DR3 și HLA-DR4. [50] Reactivitatea celulelor CD8 $^{+}$ T, pe de altă parte, este asociată în special cu HLA-A2. [39]

TABLE 3-2 Prospective Cohort Studies of the Natural History of Type 1 Diabetes

	BABYDIAB (GERMANY)	DAISY (COLORADO)	DIPP (FINLAND)	TEDDY (FOUR COUNTRIES)
Year started	1989	1993	1994	2004
First-degree relatives *(n)*	1650 offspring	1120 offspring siblings	8150	923
General population *(n)*	–	1422		7754
Persistent islet Ab+ *(n)*	149	183	537	450*
Diabetes (n)	47	71	320	126†

Note: The BABYDIAB consists of offspring of parents with T1DM. DAISY has two groups: first-degree relatives of T1DM and high-risk individuals from the general population. DIPP screened infants in the general population, including first-degree relatives, for HLA types. Finally, the TEDDY cohort consists of newborns with a first-degree relative with T1DM as well as those from the general population enrolled from six clinical centers in four countries (personal communication from Ziegler, Simell, and Rewers, October 2011).

*As of October 2012, 800 cases expected by 15 years of follow-up.

†As of October 2012, 400 cases expected by 15 years of follow-up.

Ab+ = Autoantibody positive.

Decarboxilaza acidului glutamic

GAD este o enzimă care catalizează decarboxilarea glutamatului în acid y -aminobutiric (GABA) și CO_2 . Izoformele GAD GAD67 și GAD65 sunt codificate de două gene diferite, *GAD1* și *GAD2*. *GAD2* este exprimat în pancreas și creier. Asocierea autoanticorpilor GAD65 cu T1DM este bine cunoscută, [51,52] iar acești autoanticorpi au fost găsiți la 52% dintre copiii nou diagnosticați în studiul SUA SEARCH for Diabetes in Youth. [53] Mai recent, GAD a fost folosit ca vaccin tolerogen pentru a păstra celulele beta funcționale. Din păcate, terapia cu antigen GAD65 nu a îmbunătățit semnificativ rezultatele clinice pe o perioadă de 15 luni într-un studiu controlat randomizat (RCT) recent. [54]

Proteine asociate insulinomului 2

Proteina 2 asociată insulinomului (IA-2) este o proteină neuroendocrină și un membru al familiei tirozin fosfatazei, cu gena localizată pe cromozomul 14. [55] Anticorpii împotriva IA-2 apar mai târziu decât anticorpii împotriva insulinei sau GAD și sunt asociați cu progresia spre diabet. Ellis și colegii au găsit anticorpi anti-IA-2 în serul a 58% dintre pacienții cu DZT1 nou diagnosticați [55] ; și, în mod similar, Dabelea și colegii au identificat IA-2A la 60% dintre copiii nou diagnosticați din cohorta SEARCH. [53]

ZnT8

ZnT8 este un autoantigen nou în T1DM. [56] Este un transportor de zinc cu eflux de cationi specific celulei beta, cu gena sa situată pe cromozomul 8. Cohorta Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) constă din două grupuri, inclusiv rude de gradul I ale indivizilor cu T1DM și indivizi din populația generală care au fost supuși tipării HLA a sângelui din cordonul ombilical și a arătat că sunt prezenți anticorpi în sângele din cordonul ombilical. 80% dintre pacienții cu DZT1 nou diagnosticați (vezi Tabelul 3-2). [57] În plus, 25% dintre pacienții cu T1DM care sunt negativi pentru autoanticorpi la insulină, GAD, IA-2 și celulele insulare (ICA) au fost testați pozitiv pentru autoanticorpi ZnT8. [57] Mai mult, studiul DAISY a arătat că autoanticorpii ZnT8 apar mai târziu decât ceilalți autoanticorpi de insulină. [57] S-a demonstrat, de asemenea, că anticorpii scad rapid după diagnosticul de T1DM. [58] Howson și colegii au descoperit o asociere între anticorpii anti-ZnT8 și polimorfismele cu un singur nucleotidă (SNP) rs7522061 și rs9258750A > G în, respectiv, gena Fc-receptor-like-3 *(FCRL3)* și locusul HLA clasa I. [58]

Subunitate catalitică specifică insulei de glucoză-6-fosfatază - Proteine înrudite

IGRP este un autoantigen important care este exprimat selectiv în celulele beta. [59] IGRP este recunoscut ca antigen de către clona de celule T $CD8^+$ NY8.3. [59] IGRP nu este exprimat în timus la șoarecii NOD, permițând astfel celulelor T reactive la IGRP să scape în periferie. Din acest motiv, toleranța periferică conferă în mod independent protecție împotriva autoimunității. [60,61] Krishnamurthy și colegii săi au arătat cu succes că toleranța periferică este suficientă pentru a proteja șoarecii NOD8.3 de diabetul autoimun. [62]

Cromogranina A

Gena cromograninei A (ChgA) este localizată pe cromo 14 și codifică o proteină găsită în granulele secretoare ale multor tipuri diferite de celule secretoare, inclusiv celulele beta. Este un precursor pro-protein care este procesat proteolitic

în granule pentru a forma o varietate de peptide, inclusiv vasostatina 1 (VS-1; ChgA 1-76, ChgA 29-42), VS-2 (ChgA 1-113) și WE-14 (ChgA 358-371). Funcțiile acestor maree pep nu sunt încă înțelese clar. După cum sa menționat anterior, ChgA ilustrează importanța clivajului specific țesuturilor. De fapt, o scindare specifică a ChgA în celulele beta este esențială pentru legarea celulelor T. Produsul de scindare WE-14 este specific țesuturilor, ceea ce înseamnă că este produs în mod specific în celulele insulare și este recunoscut de către BDC2.5 TCR patogen al șoarecilor NOD prin buzunarele 5 până la 9 ale moleculei I-Ag7 MHC clasa II. [63] Nikoopour și colegii au identificat un alt produs de clivaj , peptida ChgA 29-42, ca epitop natural al celulelor T BDC2.5 $CD4^+$ și au demonstrat inducerea diabetului după transferul splenocitelor BDC2.5 activate ChgA 29-42 în micency NOD/imunodeficiență combinată severă (SCID). [64]

În schimb, celulele care exprimă ChgA neclivată nu produc în mod eficient aceste peptide autoantigenice și, prin urmare, nu sunt recunoscute de celulele T. De exemplu, producția de WE-4 scindează patru aminoacizi N-terminali care, dacă sunt prezenți, ar ocupa buzunarele 1 până la 4 pe molecula de clasă II cMHC I-Ag7 și blochează astfel stimularea BDC2.5 TCR. [63]

Răspunsul imun adaptiv

Răspunsul celulelor T

Dezvoltarea leziunii patologice distructive cunoscute sub numele de *insulită* și pașii care conduc la T1DM la om sunt doar parțial înțelese. Examinarea imunohistologică a țesuturilor pancreatice de la pacienții cu DZ1 a demonstrat că, spre deosebire de modelele animale de DZT1 spontan, insulita este rară la om. [65] Atunci când sunt prezente, în leziunea inflamatorie se găsesc limfocitele T anti-insulă, atât celulele T $CD4^+$ cât și $CD8^+$, celulele beta, macrofagele și celulele dendritice. [66] Limfocitele T $CD8^+$ reprezintă cea mai mare populație de celule din infiltratele inflamatorii și sunt recunoscuți pe scară largă ca efectori finali în patogeneza T1DM. [25,67] Medicamentele imunosupresoare îndreptate în mod specific împotriva celulelor T întârzie progresul bolii, [68] și transferul de celule T $CD4^+$ și $CD8^+$ specifice anti-insulă poate induce diabet la șoarecii NOD receptori imuno-incompetenți. [69]

Studiile mecaniciste care implică uciderea celulelor $CD8^+$ T (CTL) ale insulelor umane au arătat că interferonii pot accelera uciderea insulelor umane prin inducerea expresiei moleculelor MHC clasa I pe celulele beta [70] și prin urmare țintindu-le pentru distrugerea celulelor T citotoxice. [71,72] Uciderea insulelor umane se dovedește a fi dependentă de perforină în absența citokinelor. [73] Studii suplimentare au arătat, de asemenea, că uciderea mediată de CTL are loc prin căi independente de caspază în T1DM uman. [73] CTL-urile sunt, de asemenea, surse de specii reactive de oxigen (ROS) și citokine proinflamatorii. Deoarece celulele beta au o capacitate scăzută de eliminare a ROS generate de metabolismul mitocondrial în comparație cu alte țesuturi, [74,75.] ROS ar putea acționa ca mediatori solubili ai morții celulelor beta în T1DM. [76] Celulele $CD4^+$ T, pe de altă parte, recunosc peptidele prezentate de moleculele MHC clasa II și participă la distrugerea celulelor beta direct prin producerea de citokine și indirect prin activarea celulelor înnăscute locale, cum ar fi macrofagele și celulele dendritice. [77] Citotoxicitatea derivată din celulele T în modelele de șoarece apare prin necroză dependentă de oxid nitric (NO) cu o contribuție foarte mică din apoptoză. [78] În schimb, la om, prevenirea funcției inductibile de NO sintazei nu previne în mod constant distrugerea celulelor beta. [79] Există, de asemenea, dovezi că apoptoza este o cale importantă de citoliză. [80]

Mitocondriile din celulele beta sunt esențiale pentru mai multe procese celulare, inclusiv secreția de insulină stimulată de glucoză. Aceste organite sunt, de asemenea, regulatori importanți ai morții celulare. Moartea celulară indusă de TNF-α și IFN- γ depinde de mitocondriile funcționale, evidentă de ADN-ul mitocondrial (mtDNA) – celulele deficitare fiind rezistente la uciderea citokinelor. [81, 82] Apoptoza este, de asemenea, un proces foarte solicitant de energie și se presupune că inhibarea producției de adenozin trifosfat (ATP) de către inhibitorii endogeni ai fosforilării oxidative poate determina trecerea de la apoptoză la necroză în celulele suprimate metabolic (adică, celulele beta pre-T1DM) care au fost deja semnalate pentru moartea apoptotică. În plus, mitocondriile sunt o sursă importantă de ROS celulare care pot duce la apoptoză dependentă de caspază în celulele beta. [83]

Reticulul endoplasmatic este, de asemenea, un organel care este esențial în fiziologia normală a celulelor beta. Celulele beta sunt foarte predispuse la stresul reticulului endoplasmatic, așa cum demonstrează numeroasele mutații care afectează plierea proteinelor insulinei. Sinteza suplimentară de proteine virale într-o celulă beta infectată viral poate provoca stres reticulului endoplasmatic, care nu numai că ar satura capacitatea celulei de a umple rezervoarele de insulină stocate, dar o face vulnerabilă la apoptoză și liza directă a celulelor T. [84]

Citokine

Citokinele joacă un rol esențial în patogeneza T1DM, iar IFN- y , TNF- α și IL-1 β au fost deosebit de bine studiate . Probele imunohistologice de la pacienții cu T1DM demonstrează limfocite secretoare de IFN -γ în insulițe. [85] Macrofage și celule dendritice producătoare de TNF -α și IL- β au fost identificate în insulele pancreatice la pacienții cu DZ1 cu debut recent. [86] Insulele umane s-au dovedit a fi deosebit de sensibile la combinații de IL- 1p , TNF- a și IFN- y . De exemplu, adăugarea de TNF - a la insulele umane inhibă funcția celulelor beta și, atunci când este combinată cu IFN -y , determină o viabilitate redusă a celulelor beta. [87] Citokinele au fost, de asemenea, implicate în determinarea dacă răspunsul imun al celulelor T CD4 $^{+}$ la un antigen este predominant celular (Th1) sau umoral (Th2). Se crede că T1DM este o boală asociată cu Th-1. Citokinele nu numai că sunt capabile să controleze tipul de răspuns imun montat, dar și să modifice expresia multor proteine în celulele beta, inclusiv insulina. IFN -y stimulează expresia moleculelor MHC de clasă I în celulele beta insulare, ceea ce este bine ilustrat prin prevenirea insulitei la șoarecii NOD după tratamentul cu anticorpi la IFN -y . [88] IL-1 stimulează expresia proteinelor protectoare, inclusiv gangliozide și superoxid dismutaza, ambele considerate a fi implicate în recuperarea leziunii celulelor beta. [89] De asemenea, recent a devenit evident că insulinopenia în T1DM nu este doar un rezultat al distrugerii celulelor beta, ci este, de asemenea, secundară unei disfuncții reversibile a celulelor beta cauzate de citokinele inflamatorii.

Răspunsul anticorpilor

Autoanticorpii ar putea răni, teoretic, celulele beta prin citotoxicitatea complementului dependentă de anticorpi sau prin direcționarea celulelor NK către antigenele celulelor beta, dar s-a demonstrat că inducerea T1DM la modelele animale este dependentă de celulele T. [90] În consecință, semnificația patogenă a anticorpilor legați de T1DM este foarte scăzută, iar efectorii adevărați ai distrugerii autoimune a celulelor beta sunt celulele T autoreactive CD4 $^{+}$ și CD8 $^{+}$. [68]

Extinderea acestor observații la contextul clinic, chiar dacă anticorpii nu sunt necesari pentru dezvoltarea T1DM, ei sunt markeri de prognostic valoroși pentru riscul de boală. Faptul că autoanticorpii apar, de asemenea, cu câțiva ani înainte de debutul clinic al T1DM, atunci când secreția de insulină este normală, îi face, de asemenea, foarte utili în prezicerea ferestrei de oportunitate pentru a preveni potențial boala în viitor. [91] Deoarece sunt, de asemenea, cel mai fiabil test de diagnostic, testarea autoanticorpilor este acum o parte esențială a studiului T1DM. În studiul Childhood Diabetes in Finland (DiMe), un - studiu prospectiv de familie în Finlanda, în care au fost obținute probe de ser la diagnosticul de T1DM de la probandi și frați, 91% din 758 de copii și adolescenți cu vârsta sub 15 ani cu T1DM nou diagnosticat au fost testați pozitiv pentru cel puțin doi anticorpi și 71% pentru trei sau mai mult. [92]

Mai recent, în studiul multicentric SEARCH for Diabetes in Youth, 74% din 2291 de cazuri nou diagnosticate de diabet la pacienții cu vârsta sub 20 de ani au arătat pozitivitate pentru autoanticorpi (pozitiv fie pentru anticorpii decarboxilazei acidului glutamic [GADA], fie pentru autoanticorpi asociati insulinom-2 [IA-2A]). [53] Wenzlau și colegii săi au arătat că prin testarea anticorpilor circulanți la ZnT8A în combinație cu ceilalți trei anticorpi (GADA, IA-2A și IAA), unul este capabil să detecteze până la 98% dintre indivizi la debutul bolii. [57]

Studiile umane au demonstrat un rol important al limfocitelor B ca APC-uri în T1DM. [93] În plus, deficiența celulelor β prin țintirea genelor și epuizarea celulelor β prin anticorpi specifici s-a dovedit că previne dezvoltarea T1DM la șoarecii NOD. [94]

Răspunsul sistemului imunitar înnăscut

Există tot mai multe dovezi că sistemul imunitar înnăscut joacă, de asemenea, un rol important în patogeneza DMT1, conferind protecție în stadiile incipiente și este implicat ulterior în precipitarea bolii (Tabelul 3-3).

Macrofagele, în special, s-au dovedit a fi contribuitori importanți în patogeneza T1DM. Prevenirea afluxului de macrofage în pancreasul șoarecilor NOD s-a dovedit a avorta inducerea T1DM. [95, 96] Macrofagele la șoarecii NOD funcționează diferit față de șoarecii nerezistenți la obezitate (NOR), atât în ceea ce privește producția de citokine, cât și fagocitoza, producând niveluri mai mari de citokine proinflamatorii IL-12, IL-1 β și TNF- α [86, 97] și demonstrarea fagocitozei afectate a celulelor beta apoptotice. [98]

TABELUL 3-3 Celulele imune înnăscute

TIP DE CELULA	ROLUL ÎN PATOGENEZA T1DM	REFERINȚĂ
Macrofage	Producerea de citokine proinflamatorii și fagocitoza afectată a celulelor β apoptotice	86 , 95 – 98
Celulele dendritice	Toleranța imună periferică prin inducerea expansiunii celulelor Treg	99 , 100
Celulele dendritice plasmacitoide	Conversia celulelor T CD4 $^{+}$ naive în celule Treg	103
Celulele ucigașe naturale	Relație inversă cu celulele Treg și asociată cu infecția cu coxsackievirus B	105 , 107 , 108
Celule natural killer invariante	Recunoaștești antigenele glicolipidice, iar inducerea acestor celule s-a dovedit că protejează împotriva dezvoltării T1DM la șoarecii NOD	109 , 110 , 111

Celulele dendritice sunt implicate ca contribuitori importanți la toleranța imună periferică [99] prin posibilitatea de a induce expansiunea Tregs. [100] Studiile la șoareci NOD au arătat că inducerea celulelor dendritice cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) extinde celulele Treg și, prin urmare, suprimă autoimunitatea celulelor beta. [101] Subpopulația

plasmacitoidă a celulelor dendritice are un rol protector în patogenia DMT1. [102] Celulele dendritice plasmacitoide au fost implicate în mod specific în conversia celulelor T CD4 $^{+}$ naive în celule Treg, care contribuie cheie la asigurarea toleranței imune periferice și la prevenirea T1DM. [103]

Celulele ucigașe naturale sunt, de asemenea, implicate în patogenia T1DM și au fost detectate în pancreasul șoarecilor NOD și în pancreasul pacienților cu T1DM. [104] Din nou, rolul lor în patogenia T1DM este complex; studiile au arătat atât un rol protector, cât și un rol nociv al acestor celule înnăscute. Funcția afectată a celulelor ucigașe naturale a fost documentată în țesuturile limfoide ale șoarecilor NOD. [105] În schimb, epuizarea celulelor Treg la șoarecii NOD este asociată cu o exacerbare a activării celulelor natural killer în pancreas și este concomitentă cu debutul bolii. [106] Prezența celulelor ucigașe naturale în pancreasul pacienților cu T1DM a fost, de asemenea, asociată cu infecția cu coxsackievirus B. [107, 108] În plus, celulele ucigașe naturale sunt considerate a fi jucători celulari cheie în esisul patogenului T1DM indus de infecția cu virus coxsackie la modelele de șoarece. [107, 108]

O subpopulație neobișnuită de celule natural killer care a fost, de asemenea, implicată în patogeneza T1DM este celulele T natural killer invariante. Acesta este un grup de celule T care recunoaște antigenele glicolipidice prezentate de molecula CD1d înrudită cu HLA clasa I. Aceste celule T joacă un rol de reglare în sistemul imunitar și multe studii au demonstrat rolul lor protector împotriva T1DM. [109, 110] Inducerea celulelor T natural killer invariante de către glicolipide (de exemplu, α-galactosilceramidă) poate preveni dezvoltarea T1DM la șoarecii NOD. [111]

ETIOLOGIE

Cauza susceptibilității imune în patogeneza T1DM este încă necunoscută, dar este foarte probabil ca atât factorii genetici, cât și factorii de mediu să contribuie esențial la distrugerea autoimună a celulelor beta pancreatice.

Genetica

T1DM este o boală poligenică care nu se potrivește cu niciun model mendelian de moștenire. Acest lucru este exemplificat bine prin faptul că frații pacienților cu DZ1 au un risc de 15 ori mai mare de a dezvolta DZ1 în comparație cu populația generală, iar rata de concordanță pentru DZ1 la gemenii monozigoți este mai mare de 50%, comparativ cu o concordanță de 6% până la 10% la gemenii dizigoți. [112] Genele de susceptibilitate și de protecție au fost identificate la mai mult de 40 de loci. Purtarea unei gene de susceptibilitate crește riscul de T1DM, dar nu implică automat că persoana va dezvolta boala. De departe, cele mai importante gene de risc T1DM se găsesc în regiunea HLA situată pe cromozomul 6p21. Acest locus reprezintă până la 30% până la 65% din susceptibilitatea genetică la T1DM. [113] Lociurile non-HLA T1DM au un efect mai mic, dar important asupra susceptibilității T1DM; majoritatea par să afecteze în primul rând sistemul imunitar și în special celulele T. [114]

TABELUL 3-4 Genele HLA

HLA GENĂ	SUBTIPURI	ROLUL ÎN PATOGENEZA T1DM	REFERINȚĂ
HLA I	HLA-A, HLA-B, HLA-C	Exprimat pe toate celulele nucleate, permițând recunoașterea celulelor T CD8 $^{+}$	118
HLA II	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP	Exprimat exclusiv pe celulele profesionale prezentatoare de antigen capabile să activeze CD4 $^{+}$ limfocitele T	113, 116, 117
HLA III		Nu este implicat direct în prezentarea antigenului, ci componente importante ale sistemului imunitar	120

Genele HLA

Genele de histocompatibilitate majoră (HLA) alcătuiesc - proteinele de suprafață celulară implicate în prezentarea antigenului (Tabelul 3-4). Ele sunt, de asemenea, printre cele mai polimorfe din genomul uman, ceea ce conferă un avantaj heterozigot permițând prezentarea unei varietăți mai mari de antigene sistemului imunitar și, astfel, oferind o protecție mai mare față de noii agenți patogeni. Moleculele HLA de clasa II (HLA-DR, HLA-DQ și HLA-DP) sunt exprimate exclusiv pe limfocitele B , celulele dendritice și macrofage - APC-uri profesionale capabile să activeze limfocitele T CD4 $^{+}$ · În contrast, moleculele HLA de clasa I (HLA-A, HLA-B și HLA-C) sunt exprimate pe toate celulele nucleate, permițând recunoașterea celulelor T CD8 $^{+}$ (citolitice) . Proteinele HLA clasa III nu sunt direct implicate în prezentarea antigenului, dar alcătuiesc totuși componente importante ale sistemului imunitar.

Susceptibilitatea la diabet este legată de caracteristicile de legare a peptidelor ale diferitelor produse ale genei HLA, dar exact modul în care moleculele HLA conferă susceptibilitate la distrugerea selectivă a celulelor beta mediată de autoimune este necunoscut. O posibilă explicație este că moleculele HLA care conferă susceptibilitate inițiază autoimunitatea prin legarea - auto-antigenelor diabetice și prezentându-le eficient la limfocitele T. În contrast, moleculele HLA protectoare ar lega aceste peptide și le-ar prezenta sistemului imunitar mai puțin eficient. O altă alternativă, mai plauzibilă, este că legarea și prezentarea slabă a auto-antigenelor (de exemplu, pre- - proinsulină, GAD, IA-2A și ZnT8) în timus are ca rezultat o toleranță centrală ineficientă a autoantigenelor diabetogene și, astfel, defalcarea auto-toleranței. [114]

T1DM este cel mai puternic asociat cu polimorfismele a șase dintre genele locusului IDDM1 HLA clasa II: HLA-DRB1, HLA-DRA1, HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DPB1 și HLA-DPA1. Combinațiile specifice ale acestor alele sunt asociate cu un spectru de la genotipuri foarte sensibile la genotipuri extrem de protectoare. Genotipul cu cel mai mare risc, HLA-DR3, DQB1*0201/DR4,DQB1*0302, este prezent la 2,4% din populația generală și 25% până la 40% dintre pacienții cu DZ1 și este asociat cu un debut mai precoce al DZ1. Riscul de a dezvolta T1DM cu acest genotip este de aproximativ 1 din 15, în comparație cu un risc de 1 din 300 în populația generală. [115] Următoarele genotipuri cu cel mai mare risc sunt acelea homozigote pentru polimorfisme în DR4 sau DR3. Cel puțin

unul dintre cele două haplotipuri cu cel mai mare risc – DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 și DR4-DQA1*0301-DQB1*0302 – este prezent la mai mult de 90% dintre pacienții cu DZT1. [113], [116] Pe de altă parte, alelele HLA-DQA1*0102 și DQB1*0602 conferă protecție împotriva T1DM. [117]

Genele HLA clasa I includ, de asemenea, atât alele de susceptibilitate, cât și alele protectoare. Alela HLA-B*39 este asociată cu progresia la T1DM la copiii pozitivi pentru unul sau doi autoanticorpi. [118] HLA-A*24 este asociat cu o distrugere mai agresivă a insulelor și, invers, HLA-A*03 și HLA-A*11 par să confere protecție împotriva dezvoltării T1DM. [118] Supraexprimarea moleculelor HLA clasa I de către celulele beta este considerată a fi un eveniment important care precede insulita. [9]

Regiunea HLA clasa III cuprinde produși genetici implicați în cascadele de activare ale sistemului complementului , sinteza hormonală, inflamația, stresul celular, organizarea matricei extracelulare și membrii superfamiliei imunoglobulinelor. [120] Polimorfismele din gena *AIF-1* s-au dovedit a fi asociate semnificativ cu susceptibilitatea T1DM după condiționarea pe alelele HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-A și HLA-B. [121]

Gene non-HLA

În ciuda faptului că sunt cel mai semnificativ locus genetic în T1DM, alelele HLA nu pot explica întreaga predispoziție genetică a acestei boli. Faptul că T1DM a crescut cu aproximativ 3% pe an la nivel mondial în ultimele trei decenii, [122] în ciuda unei scăderi a pacienților cu genotipul HLA-DR3/4 cu risc ridicat, sugerează importanța alelelor non-HLA și a altor factori de mediu în patogenia T1DM. [123] Numeroase gene non-HLA au fost identificate a fi asociate cu riscul T1DM; cele mai pe larg investigate includ gena insulinei *(INS)*, gena 4 asociată limfocitelor T citotoxice *(CTLA-4)*, gena de tip 22 nonreceptor al proteinei tirozin fosfatază *(PTPN22)* și gena alfa a receptorului IL-2 *(IL2RA)* (Tabelul 3-5).

Gena insulinei

Diabetul zaharat 2 dependent de insulină (IDDM2) reprezintă un locus de susceptibilitate genetică pentru T1DM în *INS*, care este localizat pe cromozomul 11p15.5 și reprezintă 10% din gruparea familială. [124] Riscul genetic conferit de mutațiile în gena insulinei este un rezultat al rolului său ca autoantigen primar inițiator în T1DM. [125, 126]

Gena *INS* este transcrisă și tradusă în timus, ceea ce este esențial pentru toleranța imunologică centrală. Locusul IDDM2 dă naștere la un număr variabil de repetări în tandem (VNTR) la capătul promotor al *INS*. Numărul de repetări variază de la 25 la aproximativ 200, iar alelele genei proinsulinei sunt clasificate după dimensiunea totală. Insulina de tip I VNTR constă din 26 până la 63 de repetări, tipul II din 64 până la 140 și tipul III din 141 până la 209. [127, 128] Numărul de VNTR pare să fie corelat cu riscul de a dezvolta DZ1. Din acest motiv, tipul I conferă susceptibilitate; pacienții homozigoți pentru tipul I au niveluri mai scăzute de expresie a insulinei în timus [125, 126] și titruri mai mari de autoanticorpi de insulină. [129] În schimb, VNTR tipul III protejează purtătorii de T1DM. [125, 126] Explicația mecanică este că VNTR-urile reglează expresia insulinei în timus prin afectarea AIRE, un factor de transcripție, care se leagă de regiunea sa promotoare. [130] VNTR-urile de tip I vor induce o transcriere mai scăzută a insulinei în timus, unde funcționează toleranța centrală la autoantigene, rezultând o toleranță redusă - adică o eliminare mai puțin eficientă prin selecția negativă a celulelor T reactive la insulină și un risc crescut de dezvoltare a T1DM.

Limfocitul T citotoxic – gena proteinei 4 asociate

Gena *CTLA-4* este localizată pe cromozomul 2q33 și s-a demonstrat că polimorfismele sale contribuie la susceptibilitatea T1DM. [131] Molecula codificată CTLA-4 este un receptor co-stimulator implicat în calea de semnalizare a receptorului IL-2 și joacă un rol important în reglarea toleranței periferice. [132] Este exprimată prin Treg și funcționează ca un regulator negativ al activării celulelor T; legarea CTLA-4 la B7 are ca rezultat inhibarea activității celulelor T. [133] În special, variațiile concentrațiilor de proteină CTLA-4 solubilă și polimorfismul +49 G/G au fost asociate cu riscul de T1DM. [134]

Gena nonreceptor de tip 22 al proteinei tirozin fosfatază Gena

nonreceptor al proteinei tirozin fosfatază tip 22 *(PTPN22)* este localizată pe cromozomul 1p13 [135] și este puternic asociat cu T1DM, precum și cu alte boli autoimune. [135] Gena *PTPN22* codifică proteina tirozin fosfatază specifică limfoidului (LYP), care inhibă activarea celulelor T prin defosforilarea kinazelor esențiale în semnalizarea celulelor T , inclusiv proteina tirozin kinaza specifică limfocitelor (LCK) și protein kinaza 70 asociată lanțului zeta (ZAP70). [114] Există o asociere puternică între - polimorfismele genei *PTPN22* și riscul T1DM. [136] Varianta 1858 T este, de asemenea, asociată în mod independent cu dezvoltarea autoimunității persistente a insulelor în rândul persoanelor cu genotipul HLA cu risc ridicat pentru T1DM. [137] Varianta 1858 T are ca rezultat o mutație missense, R620W, care determină creșterea funcției. [138] Această variantă a PTPN22 nu poate lega molecul de semnalizare Csk, permițând acumularea unui număr mare de celule T autoreactive și contribuind la autoimunitate.

Interferon indus cu gena domeniul 1 helicaza C

Interferonul indus cu gena domeniului 1 helicaza C *(IFIH1)* este localizat pe cromozomul 2q și a fost asociat cu T1DM în studiile de asociere la nivelul genomului. [139] Un posibil mecanism care explică susceptibilitatea T1DM este acela că helicaza citoplasmatică detectează și inițiază activitatea antivirală împotriva picornavirusurilor prin creșterea producției de interferon și a expresiei HLA de clasa I. [140] Această expresie crescută permite celulelor T CD8 + citotoxice să le recunoască pe ambele antigene virale și celule beta, care pot duce la apoptoza celulelor beta. [141]

TABLE 3-5 Non-HLA Genes

HLA GENE	LOCATION	ROLE IN T1DM PATHOGENESIS	REFERENCE
Insulin gene *(INS)*	Chromosome 11p15.5	Primary initiating autoantigen in T1DM	124, 125, 126
Cytotoxic T lymphocyte–associated protein 4 gene *(CTLA4)*	Chromosome 2q33	Polymorphisms shown to contribute to T1DM susceptibility because of its role in regulation of peripheral tolerance	131, 132
Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 gene *(PTPN22)*	Chromosome 1p13	Strongly associated with T1DM and other autoimmune diseases	135
Interferon induced with helicase C domain 1 gene *(IFIH1)*	Chromosome 2q	Associated with T1DM in genome-wide association studies	139
Interleukin 2 receptor alpha subunit gene *(IL2RA)*	Chromosome 10p15.1	Implicated in several autoimmune diseases, including T1DM	142

Gena subunității alfa a receptorului interleukinei 2

Gena *IL2RA* este localizată pe cromozomul 10p15.1. [142] Această genă codifică expresia CD25 pe celulele T de reglare și de memorie și este implicată într-o serie de tulburări autoimune, inclusiv T1DM. [142] Expresia CD25 este importantă pentru suprimarea proliferării celulelor T, iar expresia nereglementată poate provoca proliferarea neinhibată a celulelor T și predispune la autoimunitate. [143] Au fost identificate atât un haplotip susceptibil (SS) cât și unul protector (P1P1) pentru *IL2RA* , iar studii recente au arătat că haplotipul SS este asociat cu o scădere a răspunsului la IL-2 și a expresiei FOXP3 de către Tregs, ambele importante în modularea auto-toleranței. [144]

Epigenetica

Epigenetica se referă la modificări ale genomului care nu implică o modificare a secvenței reale de nucleotide. Cele mai comune mecanisme includ metilarea ADN-ului și remodelarea cromatinei. Disomia uniparentală (imprimarea) este un exemplu de epigenetică în care există tăcere fie a alelei materne, fie a alelei paterne la unul sau mai mulți loci genetici. Progeniturile taților afectați au un risc de 6% până la 7% de a dezvolta T1DM, mai mult decât dublu față de mamele afectate, [145] sugerând un efect de imprimare. Epigenetica este din ce în ce mai recunoscută ca un posibil mecanism molecular pentru interacțiunile genă-mediu. Miao și colegii săi au descoperit că CTLA-4 a avut un model diferit de metilare H3K9me2 în limfocitele T1DM față de normal. [146] Ei au observat, de asemenea, variații semnificative ale nivelurilor de histonă H3K9Ac la regiunile promotoare ale genelor *HLA-DRB1* și *HLA-DQB1* în monocite între pacienții cu T1DM și martorii sănătoși. [147] Fradin și colegii săi au descoperit diferențe consistente de metilare între pacienții cu DZT1 și controalele nondiabetice la locurile CpG din partea proximală a promotorului genei *INS* . [148] Faptul că epigenetica este implicată în toleranța imună a fost ilustrat recent de Bettini și colegii săi. Studiul lor a arătat că modificările epigenetice ale *FOXP3* au dus la o funcție Treg anormală, insuficiență a celulelor Treg și accelerarea rapidă a diabetului într-un model murin. [149]

Factori de mediu

Este bine acceptat faptul că factorii de mediu joacă un rol important în patogeneza T1DM. Mecanismele potențiale includ toxicitatea directă a celulelor beta, declanșarea autoimunității celulelor beta, mimica moleculară și inducerea rezistenței la insulină. Studiul Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), un studiu multicentric de amploare, este în prezent în curs de desfășurare pentru a identifica factorii de mediu care predispun sau protejează împotriva autoimunității insulare și T1DM și, se speră, va adăuga o perspectivă atât asupra factorilor declanșatori alimentați, cât și infecțioși. [150]

Factori dietetici

Autoanticorpii insulare încep să apară în primul an de viață, ceea ce sugerează că expunerea(e) timpurie a vieții poate fi esențială. [45] În consecință, factorii dietetici pentru sugari și copilărie au fost implicați ca vehicul al declanșatorilor de mediu în patogeneza bolii (Tabelul 3-6).

Expunerea la laptele de vacă (CM) la începutul vieții neonatale a primit o atenție considerabilă. În studiul DiMe, mare consumul de proteină CM a fost strâns asociat cu apariția autoanticorpilor celulelor beta și cu progresia către T1DM clinic la frații inițial neafectați ai copiilor cu T1DM. [151] În Studiul finlandez de intervenție dietetică pentru prevenirea diabetului de tip 1 (FINDIA), sugarii au fost randomizați pentru a primi fie o formulă CM, o formulă hidrolizată pe bază de zer, fie o formulă pe bază de zer fără insulină bovină, iar acei sugari care au primit formule fără insulină bovină au fost semnificativ mai puțin probabil să aibă autoanti- corpi la vârsta de 3 ani. [152] Mai recent, asocierea dintre aportul de CM și autoimunitatea celulelor beta s-a dovedit, de asemenea, a fi mai marginală. [13]

Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica legătura dintre proteinele CM și autoimunitatea celulelor beta. Albumina serică bovină este foarte asemănătoare din punct de vedere structural cu proteina insulară p69, iar un răspuns imun direcționat greșit împotriva acestei proteine poate explica afectarea celulelor beta mediată imun. [154] În plus, sugarii hrăniți cu formule pe bază de CM au titruri semnificativ mai mari de anticorpi la insulina bovină și, din acest motiv, s-a teoretizat că expunerea timpurie la CM are ca rezultat imunizarea la insulina bovină, o moleculă care diferă structural de insulina umană în doar trei poziții de aminoacizi. [155]

Rapoartele timpurii au sugerat că copiii care au fost alăptați exclusiv la sân pentru perioade prelungite în timp ce sugari au un risc mai scăzut de a dezvolta T1DM. [156] Mecanismul de protecție propus este scăderea permeabilității intestinale și protecția împotriva infecțiilor cu enterovirus. [157] Acest lucru nu a fost confirmat în studii mai recente care nu au găsit nicio asociere între alăptarea sau durata alăptării și apariția - autoanticorpilor celulelor beta. [158] Din acest motiv, relația cauzală rămâne încă neclară. Studiul în curs de desfășurare pentru a reduce IDDM în persoanele cu risc genetic (TRIGR) a randomizat sugarii cu risc crescut de T1DM, la înțărcare, să primească fie o formulă intensiv hidrolizată, fie o formulă convențională pe bază de CM. Analiza ulterioară este așteptată în 2014.

Glutenul a fost, de asemenea, incriminat ca un important agent diabetogen. [159] Două studii prospective au arătat o asociere între introducerea cerealelor la sugar și autoimunitatea precoce a celulelor beta. [160] , [161] Aceste studii au descoperit susceptibilitatea autoimună a celulelor beta cu introducerea

TABELUL 3-6 Factori dietetici

FACTOR ALIMENTAR	ROLUL ÎN PATOGENEZA T1DM	REFERINȚE
Lapte de vacă	Studiul DiMe a arătat o asociere puternică între consumul de lapte de vacă și T1DM.	151
Alăptarea	Studiile timpurii sugerează că alăptarea pentru perioade prelungite conferă protecție împotriva dezvoltării T1DM.	156
gluten	Glutenul a fost incriminat ca un agent diabetogen important, dar studiul BABYDIET nu a arătat niciun efect al eliminării glutenului asupra dezvoltării autoimunității insulelor.	159 , 164
Vitamina D	Studiul finlandez al cohortei de naștere a arătat că suplimentele cu doze mari de vitamina D în copilărie sunt asociate cu o scădere a riscului de dezvoltare a T1DM.	165 , 166
Acizi grași Omega-3	Aportul mai mare a fost asociat cu un risc mai mic de apariție a T1DM.	169 , 170

gluten în primele 3 luni de viață comparativ cu introducerea în primele 4 până la 6 luni. [160, 161] Asocierea temporală poate fi explicată prin imaturitatea intestinului și a sistemului imunitar la persoanele cu risc. [162] Două studii la scară mică au arătat că o dietă fără gluten nu a avut nici un efect asupra autoimunității celulelor beta, dar a fost asociată cu secreția endogenă crescută de insulină la membrii familiei cu risc de DZ1. [159, 163] Mai recent, un studiu clinic randomizat ca parte a studiului BABYDIET, un studiu de prevenire primară care implică copii cu o rudă de gradul I cu DZT1, nu a arătat niciun efect al eliminării glutenului asupra dezvoltării autoimunității insulare la copiii cu risc genetic. [164]

Deficitul de vitamina D a fost, de asemenea, implicat ca un factor de risc pentru T1DM. [165] Rezultatele raportate de un studiu finlandez au descoperit că suplimentele regulate cu doze mari de vitamina D la sugar au fost asociate cu o scădere a riscului în comparație cu lipsa suplimentelor. [165] Pe de altă parte, Finlanda, care este una dintre zonele din lume cu cea mai mare incidență a T1DM, raportează o absorbție de 80% pentru suplimentele de vitamina D la copiii cu vârsta de până la 1 an. [166] Există, de asemenea, o diferență izbitoare în rata anuală de incidență a DZ1 în populațiile vecine din Finlanda și Karelia Rusă (42/100.000 față de 7,8/100.000), fără nicio diferență raportată în concentrațiile circulante de vitamina D la femeile însărcinate și la școlari. [167] În plus, Simpson și colegii săi au arătat că nici nivelurile de vitamina D și nici de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) nu au fost asociate cu riscul de autoimunitate insulară sau D1DM la populația DAISY. [168]

S-a raportat, de asemenea, că acizii grași omega-3 joacă un rol protector în dezvoltarea T1DM. Studiile au arătat că un aport mai mare de acizi grași omega-3 este asociat cu un risc mai scăzut de autoimunitate a celulelor beta. Într-un studiu de cohortă de caz bazat pe populația DAISY, aportul de acizi grași omega-3 între 1 și 6 ani a fost asociat cu un risc mai mic de autoimunitate insulă. [169] Un studiu similar din Norvegia a susținut aceste constatări arătând că copiii cu DZ1 erau mai puțin probabil să li se administreze ulei de ficat de cod în timpul copilăriei. [170]

Factori infectiosi

Virușii, inclusiv herpesvirusuri, [171] virusul oreionului, [172] virusul rubeolei, [173, 174] retrovirusuri, [175] și în special enterovirusurile, au fost implicate în dezvoltarea T1DM (Tabelul 3-7). La modelele animale, infecțiile virale pot ambele promovează și diminuează autoimunitatea. Virușii pot iniția autoimunitatea prin cel puțin patru mecanisme (Fig. 3-2) :

1. Mimica moleculară între proteinele virale și autoanti gene (de exemplu, proteina PC2 a coxsackievirusului imită GAD65; proteina capsidei virusului rubeolei imită proteina insulei de 52 kd; rotavirus imită GAD și IA-2; citomegalovirusul imită proteina insulței de 38 kd; proteina capsidei VP0 în enterorosine-fosfata2)
2. Eliberarea de autoantigene în urma leziunii induse de citokinele celulelor beta, care sunt ulterior preluate de APC-uri și prezentate celulelor T
3. Reglarea pozitivă indusă de citokine a MHC și a moleculelor co-stimulatoare pe APC-uri, permițându-le să prezinte autopeptide în formă imunogenă celulelor T
4. Interferență cu auto-toleranța centrală și periferică

Enterovirusurile aparțin familiei picornavirusurilor de viruși ARN. Mecanismul propus al modului în care enterovirusul contribuie la procesul autoreactiv include activarea producției de interferon, supraexprimarea moleculelor HLA de clasa I și inflamația indusă de chemokine. Mai multe studii au raportat o frecvență crescută a ARN enteroviral la pacienții cu DZ1 nou diagnosticat. [176, 177] Expunerea perinatală la enterovirus poate juca un rol în patogenia DM1. Elfving și colegii săi au arătat o prevalență crescută a IgM antienterovirus la mamele însărcinate ai căror copii au dezvoltat mai târziu T1DM în timpul copilăriei; cu toate acestea, efectul de confuzie cunoscut al HLA-DR3/4 nu a fost luat în considerare în studiile lor. [178–180]

Studiul australian BABYDIAB a urmărit de la naștere aproximativ 500 de bebeluși cu o rudă de gradul I cu T1DM și a constatat că seroconversia rotavirusului a fost legată de apariția unei creșteri a anticorpilor de insulită în comparație cu HLA și martorii potriviți în funcție de vârstă. [181] Aceste constatări nu au fost confirmate în studii prospective din Finlanda și Colorado.

Infecțiile virale din timpul copilăriei pot juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea mecanismelor imunoreglatoare care protejează împotriva diabetului. [182] Ipoteza igienei propune că igiena îmbunătățită în lumea occidentală a dus la o scădere a imunității la infecțiile comune și la creșterea incidenței autoimunității. Cu alte cuvinte, cu expunerile infecțioase timpurii, copiii mici construiesc răspunsuri imune adecvate la agenții patogeni. Această idee este, de asemenea, susținută de constatările conform cărora participarea la grădiniță în copilăria timpurie conferă protecție împotriva dezvoltării diabetului în copilărie. [183] Relația dintre infecția virală și autoimunitate pare să fie temporală; studiile au arătat că infecțiile enterovirale înainte de întărcare sunt benefice, iar infecțiile după sunt asociate cu susceptibilitatea pentru dezvoltarea T1DM. [184–186] Vaccinările nu au fost asociate cu dezvoltarea T1DM. [187, 188]

În ultimii câțiva ani, cercetările au aruncat lumină asupra posibilelor căi mecaniciste care leagă predispoziția genetică de infecțiile virale în patogeneza T1DM. Un bun exemplu este gena OAS1, care codifică o enzimă antivirală care poate induce deteriorarea celulelor beta prin degradarea mediată de RNază L a ARN celular. Polimorfismele OAS1 produc o enzimă despre care se crede că are ca rezultat un răspuns antiviral mediat de apoptoză redus, provocând leziuni mai extinse ale celulelor beta și inițierea atacului autoimun. [189] Un alt exemplu este gena IFIH1, care codifică, de asemenea, o proteină de apoptoză activată de ARN și este asociată cu producția crescută de interferoni de tip 1 care pot contribui la atacul autoimun al celulelor beta. [190, 191] Polimorfismele IFIH1 conferă atât susceptibilitate cât și

TABELUL 3-7 Viruși

VIRUSURI	DESCRIERE	REFERINȚE
Enterovirusuri	Mai multe studii au raportat o frecvență crescută a ARN enteroviral la pacienții cu DZ1 nou diagnosticat. În special, virusul coxsackie B4 este puternic asociat cu autoimunitatea insulară.	175, 176, 177
rubeola	Expunerea perinatală poate juca un rol în patogeneza T1DM.	173, 174
Herpesvirusuri	Acești virusuri sunt asociate cu boli autoimune, ocazional cu diabet.	171
Oreion	Rapoartele anterioare indică asocierea cu T1DM, dar aceasta rămâne controversată.	172
Rotavirus	Studiul australian BABYDIAB raportează autoimunitatea în urma infecției cu rotavirus.	181

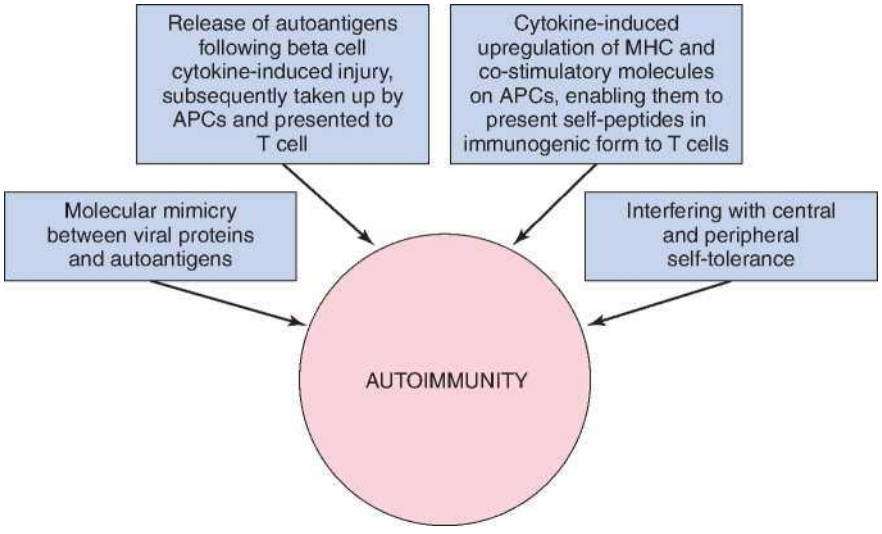

Release of autoantigens following beta cell cytokine-induced injury, subsequently taken up by APCs and presented to T cell
Cytokine-induced upregulation of MHC and co-stimulatory molecules on APCs, enabling them to present self-peptides in immunogenic form to T cells
Molecular mimicry between viral proteins and autoantigens
Interfering with central and peripheral self-tolerance
AUTOIMMUNITY

FIGURE 3-2 Viral-induced 0 cell autoimmunity. APC = Antigen presenting cells; MHC = major histocompatibility complex.

protecţie. Alelele IFIH1 asociate cu niveluri mai mari de IFIH1 sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta T1DM, în timp ce alelele protectoare IFIH1 sunt legate de o expresie scăzută a *IFIH1* și, în consecință, un risc mai scăzut de T1DM.

Deși concluzia este controversată, studiile au arătat că susceptibilitatea la coxsackievirus B4 diabetogen poate fi predispusă genetic, fiind restricționată de alelele HLA-DR și HLA-DQ. [192] Alela HLA-DR3 a fost, de asemenea, asociată cu persistența enterovirală în T1DM. [193] Dacă alelele HLA oferă o legătură între susceptibilitatea genetică și declanșatorii virali este încă neclar și justifică investigații suplimentare.

Alți factori de mediu

S-a propus ca mulți alți factori de mediu să fie implicați în patogeneza T1DM. S-a raportat că creșterea în greutate în timpul sugarului este un factor de risc important, [174] dar acest lucru nu a fost confirmat în studii mai mari. S-a demonstrat că copiii care dezvoltă T1DM sunt atât mai grei, cât și mai înalți în copilărie decât colegii lor nediabetici. [194]

Stresul psihologic poate constitui, de asemenea, un declanșator în dezvoltarea T1DM. Copiii cu T1DM sunt, conform unor studii, mai expuși la situații stresante decât martorii. [195, 196] Stresul este deosebit de frecvent cu 2 ani înaintea diagnosticului și pot fi modificările asociate ale semnalelor hormonale și neuronale care contribuie la dezvoltarea T1DM la indivizii susceptibili genetic. [197]

Un potențial factor de protecție este microbiomul, definit ca o constelație de microorganisme care rezidă pe suprafața pielii, în saliva și mucoasa bucală, în conjunctiva și în tractul gastrointestinal, așa cum a arătat într-un studiu la șoareci NOD în care administrarea de probiotice a prevenit T1DM. [198] Într-un alt studiu, șobolanii BB-DP au primit tulpini *de Lactobacillus* izolate de la șobolani BB-DR și au arătat o rată redusă de dezvoltare a diabetului. [199]

REZUMAT

Recent s-au făcut progrese semnificative în înțelegerea noastră a etiopatogeniei T1DM. În sfârșit, începem să explorăm câteva posibile căi mecaniciste care leagă predispoziția genetică și factorii declanșatori exogeni.

Întreruperea procesului bolii rămâne obiectivul pe termen lung al cercetării T1DM. Modificarea mediului oferă probabil cea mai puternică strategie pentru prevenirea eficientă. Majoritatea cunoștințelor noastre sunt derivate din modelele de șoarece NOD. Deși niciun model animal nu este capabil să descrie pe deplin complexitatea T1DM umană, aceste modele au permis o perspectivă neprețuită asupra patogenezei. Totuși, este nevoie de grijă în aplicarea acestor constatări la oameni, deoarece multe dintre ele sunt neconfirmate și, din acest motiv, este nevoie de studii prospective ample asupra copiilor cu risc ridicat pentru a obține o perspectivă suplimentară asupra factorilor declanșatori de mediu în T1DM uman și pentru o mai bună înțelegere a predispozițiilor infecțioase și genetice.

Referințe

1. Liese AD, Hirsch T, von Mutius E, Weiland SK: Povara excesului de greutate în Germania: diferențe de prevalență între foștii copii din Germania de Est și de Vest, *Eur J Public Health* 16 (5):526 – 531, 2006.
2. Rewers M, Norris J, Dabelea D: Epidemiology of type 1 diabetes mellitus, *Adv Exp Med Biol* 552:219 – 246, 2004.
3. Forlenza GP, Rewers M: Epidemia de diabet de tip 1: ce ne spune? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18(4):248 – 251, 2011.
4. Rewers M: Challenges in diagnosticing type 1 diabet in different populations, *Diabetes Metab J* 36 (2):90 – 97, 2012.
5. Gale EA, Gillespie KM: Diabetes and gender, *Diabetologia* 44(1):3 – 15, 2001.
6. Xu X, D ' Hoker J, Stangé G și colab.: Celulele beta pot fi generate din progenitori endogeni în pancreasul de șoarece adulți răniți, *Cell* 132(2):197 – 207, 2008.
7. Rabinovitch A: O actualizare asupra citokinelor în patogeneza diabetului zaharat insulino-dependent, *Diabetes Metab Rev* 14(2):129 – 151, 1998.
8. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC și colab.: Rezistența la insulină, supresia defectuoasă a acizilor grași mediată de insulină și calcificarea arterei coronare la subiecții cu și fără diabet de tip 1: studiul CACTI, *Diabetes* 60(1):306 – 314, 2011.
9. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA și colab.: rezistența la insulină la adolescenții cu diabet de tip 1 și relația sa cu funcția cardiovasculară, *J Clin Endocrinol Metab* 95 (2): 513 – 521, 2010.
10. Liu HY, Cao SY, Hong T și colab.: Insulina este un inductor mai puternic al rezistenței la insulină decât hiperglicemia la șoarecii cu diabet zaharat de tip 1 (T1DM), *J Biol Chem* 284(40):27090 – 27100, 2009.
11. Perseghin G, Lattuada G, Danna M, et al: Insulin resistance, intramyocellular lipid content, and plasma adiponectin in patients with type 1 diabet, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285(6): E1174 – E1181, 2003.
12. Pospisilik JA, Knauf C, Joza N și colab.: ștergerea direcționată a AIF scade fosforilarea oxidativă mitocondrială și protejează de obezitate și diabet, *Cell* 131(3):476 – 491, 2007.
13. Ye J: Rolul insulinei în patogeneza rezistenței la insulină indusă de acizii grași liberi în mușchii scheletici, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 7(1):65 – 74, 2007.
14. Wullaert A, van Loo G, Heyninck K, Beyaert R: Semnalizarea factorului de necroză tumorală hepatică și factorul nuclear-kappaB: efecte asupra homeostaziei ficatului și nu numai, *Endocr Rev* 28(4):365 – 386, 2007.
15. Kaneto H, Matsuoka TA, Katakami N, et al: Stresul oxidativ și calea JNK sunt implicate în dezvoltarea diabetului de tip 1 și tip 2, *Curr Mol Med* 7(7):674 – 686, 2007.
16. Rodrigues TC, Veyna AM, Haarhues MD, et al: Obezitatea și calciul arterei coronare în diabet: studiul calcificarea arterei coronare în diabetul de tip 1 (CACTI), *Diabetes Technol Ther* 13 (10): 991 – 996, 2011.
17. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, și colab: Factorii legați de rezistența la insulină, dar nu glicemia, prezic boala arterei coronare în diabetul de tip 1: date de urmărire pe 10 ani din studiul Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, *Diabetes Care* 26(5): 1374 , - 200794, 203.
18. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA și colab.: rezistența la insulină la adolescenții cu diabet de tip 2 este asociată cu capacitatea de exercițiu afectată, *J Clin Endocrinol Metab* 94(10):3687 – 3695, 2009.

18a. Bjornstad P, Snell-Bergeon JK, Rewers M, et al: Early diabetic nephropathy: a complication of reduced insulin sensitivity in type 1 diabetes, *Diabetes Care* 36(11):3678 – 3683, 2013. http://dx. doi.org/10.2337/dc13-0631 .

19. Atkinson MA, Leiter EH: Modelul de șoarece NOD al diabetului de tip 1: cât de bun devine? *Nat Med* 5 (6):601 – 604, 1999.
20. Anderson MS, Bluestone JA: The NOD mouse: a model of imune dysregulation, *Annu Rev Immunol* 23:447 – 485, 2005.
21. Hanafusa T, Miyazaki A, Miyagawa J, et al: Examination of islets in the pancreas biopsy speci mens from newlydiagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetic patients, *Diabetologia* 33 (2):105 – 111, 1990.
22. Buteau J, Shlien A, Foisy S, Accili D: Diapauză metabolică în celulele beta pancreatice care exprimă un mutant de creștere a funcției a proteinei Foxo1, *J Biol Chem* 282 (1): 287 – 293, 2007.
23. Greenbaum CJ, Prigeon RL, D ' Alessio DA: Funcția afectată a celulelor beta, efectul incretinei și supresia glucagonului la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 care au glicemie normală a jeun, *Diabetes* 51(4):951 – 957, 2002.
24. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA și colab.: Histopatologia pancreasului în diabetul zaharat de tip 1 (dependent de insulină): o analiză de 25 de ani a deceselor la pacienții sub 20 de ani în Regatul Unit, *Diabetologia* 29(5):267 – 274, 1986.
25. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G: Genetică, patogeneză și intervenții clinice în diabetul de tip 1, *Nature* 464(7293):1293 – 1300, 2010.
26. DeVoss J, Hou Y, Johannes K și colab.: Autoimunitatea spontană prevenită prin expresia timică a unui singur auto-antigen, *J Exp Med* 203(12):2727 – 2735, 2006.
27. Georgiou HM, Bellgrau D: Transplantul de timus și prevenirea bolilor la șobolanul Bio-Breeding predispus la diabet, *J Immunol* 142(10):3400 – 3405, 1989.
28. Georgiou HM, Mandel TE: Inducerea insulitei la șoarecii atimici (nuzi). Efectul transplantului de timus și pancreas NOD, *Diabet* 44(1):49 – 59, 1995.
29. Ashton-Rickardt PG, Bandeira A, Delaney JR și colab.: Dovezi pentru un model de aviditate diferențială al selecției celulelor T în timus, *Cell* 76(4):651 – 663, 1994.
30. Thébault-Baumont K, Dubois-Laforgue D, Krief P și colab.: Accelerarea diabetului zaharat de tip 1 la șoareci NOD cu deficit de proinsulină 2, *J Clin Invest* 111(6):851 – 857, 2003.
31. Moriyama H, Abiru N, Paronen J și colab.: Dovezi pentru autoantigenul primar de insulă (preproinsulin 1) pentru insulită și diabet la șoarecele diabetic nonobeze, *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (18): 10376 – 10381, 2003.
32. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J și colab.: Diabetul zaharat neonatal legat de X, sindromul de enteropatie și endocrinopatie este echivalentul uman al scurfului șoarecelui, *Nat Genet* 27(1):18 – 20, 2001.
33. d ' Hennezel E, Bin Dhuban K, Torgerson T, Piccirillo CA: Imunogenetica dereglării imune, poliendocrinopatie, enteropatie, sindromul X-linked (IPEX), *J Med Genet* 49 (5): 291 – 302, 2012.
34. Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, și colab: Timus și autoimunitatea: producția de celule T CD25 + CD4 + natural anergice și supresoare ca funcție cheie a timusului în menținerea auto-toleranței imunologice, *J Immunol* 162 (9): 5317 – 5326, 1999.
35. Collins AV, Brodie DW, Gilbert RJ și colab.: Proprietățile de interacțiune ale moleculelor costimulatoare revizuite, *Immunity* 17(2):201 – 210, 2002.
36. Linsley PS, Brady W, Urnes M și colab.: CTLA-4 este un al doilea receptor pentru antigenul de activare a celulelor B B7, *J Exp Med* 174(3):561 – 569, 1991.
37. Citiți S, Malmstrom V, Powrie F: Antigenul 4 asociat limfocitelor T citotoxice joacă un rol esențial în funcția celulelor reglatoare CD25(+)CD4(+) care controlează inflamația intestinală, *J Exp Med* 192(2):295 – 302, 2000.
38. Panagiotopoulos C, Qin H, Tan R și colab.: Identificarea unui epitop restricționat HLA clasa I specifică celulelor beta în diabetul de tip 1, *Diabetes* 52(11):2647 – 2651, 2003.
39. Marron MP, Graser RT, Chapman HD, Serreze DV: Dovezi funcționale pentru medierea răspunsurilor celulelor T diabetogene prin molecule HLA-A2.1 MHC clasa I prin expresie transgenică la șoareci NOD, *Proc Natl Acad Sci USA* 99(21):13753 – 13758, 2002.
40. Atkinson MA, Bluestone JA, Eisenbarth GS și colab.: Cum se dezvoltă diabetul de tip 1? Noțiunea de omucidere sau sinucidere cu celule beta revizuită, *Diabetes* 60(5):1370 – 1379, 2011.
41. Nakayama M, Beilke JN, Jasinski JM și colab: Priming and effector dependence on insulina B:9-23 peptide in NOD islet autoimmunity, *J Clin Invest* 117(7):1835 – 1843, 2007.
42. Mohan JF, Levisetti MG, Calderon B și colab: Celulele T autoreactive unice recunosc peptidele de insulină generate în insulele Langerhans în diabetul autoimun, *Nat Immunol* 11 (4): 350 – 354, 2010.
43. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E: Apariția autoanticorpilor și riscul de dezvoltare a diabetului în copilărie la descendenții părinților cu diabet zaharat de tip 1: analiza pe 2 ani a studiului german BABYDIAB, *Diabetes* 48(3):460 – 468, 1999.
44. Kukko M, Kimpimäki T, Korhonen S și colab.: Dinamica autoanticorpilor asociați diabetului la copiii mici cu risc conferit de antigen leucocitar uman de diabet de tip 1 recrutat din populația generală, *J Clin Endocrinol Metab* 90 (5): 2712 – 2717, 2005.
45. Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen AM și colab: Primele semne de autoimunitate cu celule beta apar în copilărie la copiii sensibili genetic din populația generală: Studiul finlandez de predicție și prevenire a diabetului de tip 1, *J Clin Endocrinol Metab* 86 (10): 4782 – 4788, 2001.
46. Durinovic-Belló I, Boehm BO, Ziegler AG: Epitopi de celule helper proInsulină T recunoscuți predominant la indivizi cu și fără autoimunitate celulelor insulare, *J Autoimmun* 18(1):55 – 66, 2002.
47. Durinovic-Belló I, Schlosser M, Riedl M și colab.: Producția de citokine pro și antiinflamatorii de către celulele T autoimune împotriva preproinsulinei în HLA-DRB1*04, DQ8 Diabet de tip 1, *Diabetologia* 47(3):439 – 450, 2004.
48. Semana G, Gausling R, Jackson RA, Hafler DA: autoreactivitatea celulelor T la epitopii de proinsulină la pacienții diabetici și subiecții sănătoși, *J Autoimmun* 12(4):259 – 267, 1999.
49. Alleva DG, Crowe PD, Jin L și colab.: Un răspuns imun celular asociat bolii la diabeticii de tip 1 la un epitop imunodominant al insulinei, *J Clin Invest* 107(2):173 – 180, 2001.
50. Ouyang Q, Standifer NE, Qin H și colab.: Recunoașterea epitopilor de celule beta cu restricții HLA clasa I în diabetul de tip 1, *Diabetes* 55(11):3068 – 3074, 2006.
51. Atkinson MA, Eisenbarth GS: Diabetul de tip 1: noi perspective asupra patogenezei și tratamentului bolii, *Lancet* 358(9277):221 – 229, 2001.
52. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S și colab.: Identificarea autoantigenului 64 K în diabetul dependent de insulină ca enzimă de sinteză GABA decarboxilaza acidului glutamic, *Nature* 347(6289):151 – 156, 1990.
53. Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al: Etiological approach to characterization of diabet type, *Diabetes Care* 34(7):1628 – 1633, 2011.
54. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al: GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus, *N Engl J Med* 366(5):433 – 442, 2012.
55. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, et al: Relația dintre imunitatea umorală și celulară la IA-2 în IDDM, *Diabetes* 47(4):566 – 569, 1998.
56. Enée E, Kratzer R, Arnoux JB și colab.: ZnT8 este o celulă T CD8+ majoră - autoantigen recunoscut în diabetul de tip 1 pediatric, *Diabet* 61(7):1779 – 1784, 2012.
57. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L și colab.: Transportorul de eflux de cationi ZnT8 (Slc30A8) este un autoantigen major în diabetul de tip 1 uman, *Proc Natl Acad Sci USA* 104(43):17040 – 17045, 2007.
58. Howson JM, Krause S, Stevens H și colab: Asocierea genetică a autoanticorpilor transportor de zinc 8 (ZnT8) în cazurile de diabet de tip 1, *Diabetologia* : 1 – 7, 2012.
59. Lieberman SM, Evans AM, Han B, et al: Identificarea antigenului celulei β vizat de o populație predominantă de celule T CD8+ patogene în diabetul autoimun, *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (14): 8384 – 8388, 2003.
60. Gardner JM, Devoss JJ, Friedman RS și colab.: Toleranța delețională mediată de celulele care exprimă aerul extratimic, *Science* 321(5890):843 – 847, 2008.
61. Han B, Serra P, Yamanouchi J și colab.: Controlul dezvoltării maturării avidității celulelor T CD8+ în diabetul autoimun, *J Clin Invest* 115(7):1879, 2005.
62. Krishnamurthy B, Chee J, Jhala G și colab: Protecție completă a diabetului în ciuda toleranței timice întârziate la șoarecii transgenici NOD8.3 TCR din cauza ștergerii extratimice induse de antigen a celulelor T, *Diabetes* 61(2):425 – 435, 2012.
63. Stadinski BD, Delong T, Reisdorph N și colab.: Chromogranin A este un autoantigen în diabetul de tip 1, *Nat Immunol* 11(3):225 – 231, 2010.
64. Nikoopour E, Sandrock C, Huszarik K și colab.: Cutting Edge: vasostatin-1 – derivat peptide ChgA29 – 42 este un epitop antigenic al celulelor T diabetogene BDC2.5 la șoarecii diabetici nonobezi, *J Immunol* 186(7):3831 – 2013, 3813.
65. În ' t Veld P: Insulita în diabetul uman de tip 1: căutarea unei leziuni evazive, *Islets* 3(4):131 – 138, 2011.
66. Hanafusa T, Imagawa A: Insulitis in human type 1 diabetes, *Ann NY Acad Sci* 1150:297 – 299, 2008.
67. Kolb H, Kolb-Bachofen V, Roep BO: Autoimun versus diabet inflamator de tip I: o controversă? *Immunol Today* 16(4):170 – 172, 1995.
68. Roep BO: Rolul celulelor T în patogeneza diabetului de tip 1: de la cauză la vindecare, *Diabetologia* 46(3):305 – 321, 2003.
69. Lehuen A, Diana J, Zaccone P, Cooke A: Immune cell crosstalk in type 1 diabetes, *Nat Rev Immunol* 10(7):501 – 513, 2010.
70. Seewaldt S, Thomas HE, Ejrnaes M, et al: Diabet autoimun indus de virus: majoritatea celulelor beta mor prin citokine inflamatorii și nu prin perforină din limfocite T citotoxice autoreactive (anti-virale), *Diabet* 49 (11): 1801 – 1809, 2000.
71. Foulis AK, Farquharson MA, Hardman R: Expresia aberantă a moleculelor complexului major de histocompatibilitate clasa II de către celulele B și hiperexpresia moleculelor complexului major de histocompatibilitate clasa I de către insulițele care conțin insulină în diabetul zaharat de tip 1 (dependent de insulină), *Diabetologia* 30(5): 333 – 384, 333 – 384.
72. Itoh N, Hanafusa T, Miyazaki A, și colab.: Infiltrarea celulelor mononucleare și relația sa cu expresia - antigenelor complexe majore de histocompatibilitate și a moleculelor de adeziune în specimenele de biopsie de pancreas de la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependenți nou diagnosticați, *J Clin Invest* 92 (5): 2313 , 129322.
73. Campbell PD, Estella E, Dudek NL și colab.: Uciderea mediată de limfocite T citotoxice a celulelor insulelor pancreatice umane in vitro, *Hum Immunol* 69(9):543 – 551, 2008.
74. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S: Relația dintre expresia genei enzimelor antioxidante și starea de apărare antioxidantă a celulelor producătoare de insulină, *Diabet* 46 (11): 1733 – 1742, 1997.
75. Lenzen S, Drinkgern J, Tiedge M: Expresia scăzută a genei enzimei antioxidante în insulele pancreatice în comparație cu diverse alte țesuturi de șoarece, *Free Radic Biol Med* 20(3):463 – 466, 1996.
76. Pi J, Zhang Q, Fu J, și colab: Semnalizarea ROS, stresul oxidativ și Nrf2 în funcția celulelor beta pancreatice, *Toxicol Appl Pharmacol* 244 (1): 77 – 83, 2010.
77. Mathis D, Vence L, Benoist C: Moartea celulelor beta în timpul progresiei spre diabet, *Nature* 414 (6865):792 – 798, 2001.
78. Liu D, Pavlovic D, Chen MC și colab.: Citokinele induc apoptoza în celulele beta izolate de la șoareci care nu au izoforma inductibilă a oxidului nitric sintetazei (iNOS – / –), *Diabet* 49 (7): 1116 – 1122, 2000.
79. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Strynadka K și colab.: Distrugerea celulelor beta insulei pancreatice umane de către citokine este independentă de producția de oxid nitric, *J Clin Endocrinol Metab* 79(4):1058 – 1062, 1994.
80. Grunnet LG, Aikin R, Tonnesen MF și colab.: Citokinele proinflamatorii activează calea apoptotică intrinsecă în celulele beta, *Diabet* 58(8):1807 – 1815, 2009.
81. Lightfoot YL, Chen J, Mathews CE: Rolul mitocondriilor în moartea apoptotică mediată imun a liniei celulare beta pancreatice umane betaLox5, *PLoS One* 6(6):e20617, 2011.
82. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon W, Strynadka K și colab.: Transfectarea insulelor pancreatice umane cu o genă anti-apoptotică (bcl-2) protejează celulele beta de distrugerea indusă de citokine, *Diabet* 48 (6): 1223 – 1229, 1999.
83. Mehmeti I, Gurgul-Convey E, Lenzen S, Lortz S: Inducerea căii intrinseci a apoptozei în celulele secretoare de insulină este dependentă de deteriorarea oxidativă a mitocondriilor, dar independentă de activarea caspazei-12, *Biochim Biophys Acta* 1813(10): 1827 – 18135,.
84. Lightfoot YL, Chen J, Mathews CE: Moartea celulelor beta mediată imun în diabetul de tip 1: lecții din liniile de celule beta umane, *Eur J Clin Invest* 42(11):1244 – 1251, 2012.
85. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL: Citokinele și rolurile lor în distrugerea celulelor beta insulelor pancreatice și diabetul zaharat dependent de insulină, *Biochem Pharmacol* 55(8):1139 – 1149, 1998.
86. Uno S, Imagawa A, Okita K, et al: Macrofagele și celulele dendritice care infiltrează insulele cu sau fără celule beta produc factor de necroză tumorală-alfa la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 cu debut recent, *Diabetologia* 50(3):596 – 601, 2007.
87. Soldevila G, Buscema M, Doshi M și colab.: Efectul citotoxic al IFN-gamma plus TNF-alfa asupra celulelor insulelor umane, *J Autoimmun* 4(2):291 – 306, 1991.
88. Kay TW, Campbell IL, Oxbrow L, Harrison LC: Supraexprimarea complexului major de histocompatibilitate de clasa I însoțește insulita la șoarecele diabetic non-obez și este prevenită de anticorpi anti interferon-gamma , *Diabetologia* 34(11):779 – 785, 1991.
89. Eizirik DL, Sandler S, Palmer JP: Repararea celulelor beta pancreatice. Un fenomen relevant la începutul IDDM? *Diabet* 42(10):1383 – 1391, 1993.
90. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G și colab.: Dezvoltarea diabetului de tip 1 în ciuda deficienței grave ereditare de limfocite B, *N Engl J Med* 345(14):1036 – 1040, 2001.
91. Schatz D, Cuthbertson D, Atkinson M, et al: Conservarea secreției de peptide C la subiecții cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat de tip 1 - o nouă măsură surogat a neprogresiei? *Pediatr Diabetes* 5(2):72 – 79, 2004.
92. Savola K, Bonifacio E, Sabbah E, et al: IA-2 anticorpi - un marker sensibil al IDDM cu debut clinic în copilărie și adolescență. Childhood Diabetes in Finland Study Group, *Diabetologia* 41(4):424 – 429, 1998.
93. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al: Rituximab, epuizarea limfocitelor B și conservarea funcției celulelor beta, *N Engl J Med* 361(22):2143 – 2152, 2009.
94. Hu CY, Rodriguez-Pinto D, Du W și colab.: Tratamentul cu anticorpi specifici CD20 previne și inversează diabetul autoimun la șoareci, *J Clin Invest* 117(12):3857 – 3867, 2007.
95. Hutchings PR, Cooke A: Transferul diabetului autoimun la șoarecii NOD poate fi inhibat sau accelerat de populații de celule distincte prezente în splenocite normale prelevate de la bărbați tineri, *J Autoimmun* 3(2):175 – 185, 1990.
96. Jun HS, Yoon CS, Zbytnuik L, și colab: Rolul macrofagelor în diabetul autoimun mediat de celule T la șoarecii diabetici nonobezi, *J Exp Med* 189(2):347 – 358, 1999.
97. Alleva DG, Pavlovich RP, Grant C și colab.: Producția aberantă de citokine macrofage este o caracteristică conservată printre tulpinile de șoareci predispuse la autoimun: interleukina (IL)-12 crescută și un dezechilibru în factorul de necroză tumorală-alfa și IL-10 definesc un profil unic de citokine în macrofagele de la diabetici tineri non - obezi *:* 1115, 2000.
98. O ' Brien BA, Huang Y, Geng X și colab.: Fagocitoza celulelor apoptotice de către macrofagele de la șoareci NOD este redusă, *Diabetes* 51(8):2481 – 2488, 2002.
99. Ueno H, Klechevsky E, Morita R, et al: Dendritic cell subsets in health and disease, *Immunol Rev* 219:118 – 142, 2007.
100. Tang Q, Bluestone JA: The Foxp3 + regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation, *Nat Immunol* 9(3):239 – 244, 2008.

101. Kared H, Masson A, Adle-Biassette H, et al: Tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite previne diabetul la șoarecii NOD prin recrutarea celulelor dendritice plasmacitoide și a celulelor T regulatoare CD4(+) CD25(+) funcționale, *Diabet* 54(1): 78 – 84, 2005.
102. Diana J, Griseri T, Lagaye S și colab.: Cooperarea celulelor dendritice plasmocitoide NKT prin OX40 controlează infecția virală într-o manieră specifică țesutului, *Immunity* 30(2):289 – 299, 2009.
103. Diana J, Gahzarian L, Simoni Y, Lehuen A: Innate immunity in type 1 diabetes, *Discov Med* 11 (61):513 – 520, 2011.
104. Brauner H, Elemans M, Lemos S și colab.: Fenotip distinct și funcția celulelor NK în pancreasul șoarecilor diabetici nonobezi, *J Immunol* 184(5):2272 – 2280, 2010.
105. Carnaud C, Gombert J, Donnars O și colab.: Protecție împotriva diabetului și performanță îmbunătățită a celulelor NK/NKT la șoarecii NOD.NK1.1 congenici la complexul NK, *J Immunol* 166(4):2404 – 2411, 2001.
106. Feuerer M, Shen Y, Littman DR, și colab: Cum ablația punctuală a celulelor T reglatoare dezlănțuie o leziune autoimună în insulele pancreatice, *Immunity* 31(4):654 – 664, 2009.
107. Alba A, Planas R, Clemente X și colab.: Celulele ucigașe naturale sunt necesare pentru diabetul de tip 1 accelerat condus de interferon-beta, *Clin Exp Immunol* 151(3):467 – 475, 2008.
108. Flodstr€om M, Maday A, Balakrishna D, et al: Apărarea celulelor țintă previne dezvoltarea diabetului după infecția virală, *Nat Immunol* 3(4):373 – 382, 2002.
109. Novak J, Griseri T, Beaudoin L, Lehuen A: Reglarea diabetului de tip 1 de către celulele NKT, *Int Rev Immunol* 26(1 – 2):49 – 72, 2007.
110. Novak J, Lehuen A: Mecanism of regulation of autoimmunity by iNKT cells, *Cytokine* 53 (3):263 – 270, 2011.
111. Forestier C, Takaki T, Molano A și colab.: Rezultate îmbunătățite la șoarecii NOD tratați cu un nou activator de celule NKT care influențează citokinele Th2, *J Immunol* 178(3):1415 – 1425, 2007.
112. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR și colab.: Concordance for islet autoimmunity between monozygotic twins, *N Engl J Med* 359(26):2849 – 2850, 2008.
113. Noble JA, Valdes AM, Cook M și colab.: Rolul genelor HLA clasa II în diabetul zaharat dependent de insulină: analiza moleculară a 180 de familii caucaziene multiplex, *Am J Hum Genet* 59 (5): 1134 – 1148, 1996.
114. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, et al: Genetica diabetului de tip 1: ce urmează ? *Diabet* 59 (7):1561 – 1571, 2010.
115. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM și colab.: Screening nou-născutului pentru markerii HLA asociați cu IDDM: studiu autoimunității diabetului la tineri (DAISY), *Diabetologia* 39(7):807 – 812, 1996.
116. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al: Extreme genetic risk for type 1A diabetes, *Proc Natl Acad Sci USA* 103(38):14074 – 14079, 2006.
117. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, et al: HLA-DQB1*0602 este asociat cu protecția dominantă împotriva diabetului, chiar și în rândul rudelor de gradul I pozitive pentru anticorpi celule insulare ale pacienților cu IDDM, *Diabet* 44(6):608 – 613, 1995.
118. Lipponen K, Gombos Z, Kiviniemi M, et al: Efectul alelelor HLA clasa I și clasa II asupra progresiei de la pozitivitatea autoanticorpilor la diabetul de tip 1 evident la copiii cu genotipuri de clasa II asociate riscului, *Diabet* 59(12):3253 – 3256, 2010.
119. Zehn D, Bevan MJ: Celulele T cu aviditate scăzută pentru un antigen cu restricții tisulare evadează în mod obișnuit toleranța centrală și periferică și provoacă autoimunitate, *Immunity* 25(2):261 – 270, 2006.
120. Secvența completă și harta genică a unui complex uman major de histocompatibilitate. Consorțiul de secvențiere MHC, *Nature* 401(6756):921 – 923, 1999.
121. Eike MC, Olsson M, Undlien DE și colab.: Variantele genetice ale loci HLA-A, HLA-B și AIF1 arată asocieri independente cu diabetul de tip 1 în familiile norvegiene, *Genes Immun* 10 (2): 141 – 150, 2009.
122. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J: Creșterea la nivel mondial a incidenței diabetului de tip I — analiza datelor privind tendințele de incidență publicate, *Diabetologia* 42 (12):1395 – 1403, 1999.
123. Steck AK, Rewers MJ: Genetica diabetului de tip 1, *Clin Chem* 57(2):176 – 185, 2011.
124. Bell GI, Horita S, Karam JH: Un locus polimorf în apropierea genei insulinei umane este asociat cu diabetul zaharat dependent de insulină, *Diabetes* 33(2):176 – 183, 1984.
125. Pugliese A, Zeller M, Fernandez AJr, și colab.: Gena insulinei este transcrisă în timusul uman și nivelurile de transcripție corelate cu variația alelice la locusul de susceptibilitate INS VNTR-IDDM2 pentru diabetul de tip 1, *Nat Genet* 15(3):293 – 297, 1997.
126. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA și colab.: Expresia insulinei în timusul uman este modulată de alelele INS VNTR la locusul IDDM2, *Nat Genet* 15(3):289 – 292, 1997.
127. Bennett ST, Lucassen AM, Gough SC și colab.: Susceptibilitatea la diabetul uman de tip 1 la IDDM2 este determinată de variația repetată în tandem la locusul minisatelit al genei insulinei, *Nat Genet* 9 (3): 284 – 292, 1995.
128. Lucassen AM, Julier C, Beressi JP și colab.: Susceptibilitatea la diabetul zaharat dependent de insulină se mapează la un segment de 4,1 kb de ADN care acoperă gena insulinei și VNTR asociat, *Nat Genet* 4(3):305 – 310, 1993.
129. Durinovic-Belló I, Wu RP, Gersuk VH, et al: Genotipul genei insulinei VNTR se asociază cu frecvența și fenotipul răspunsului autoimun la proinsulină, *Genes Immun* 11 (2): 188 – 193, 2010.
130. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L și colab.: Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein, *Science* 298(5597):1395 – 1401, 2002.
131. Zhernakova A, Eerligh P, Barrera P și colab.: CTLA4 este asociat în mod diferențial cu bolile autoimune în populația olandeză, *Hum Genet* 118(1):58 – 66, 2005.
132. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, și colab.: Controlul CTLA-4 asupra funcției de reglare a celulelor T Foxp3 +, *Science* 322(5899):271 – 275, 2008.
133. Kolar P, Knieke K, Hegel JK și colab.: CTLA-4 (CD152) controlează homeostazia și capacitatea de supresie a celulelor T reglatoare la șoareci, *Arthritis Rheum* 60(1):123 – 132, 2009.
134. Rydén A, Bolmeson C, Jonson CO și colab.: Expresie și secreție scăzute de CTLA-4 solubil circulant în celulele mononucleare din sângele periferic și serurile de la copii cu diabet zaharat de tip 1, *Diabetes Metab Res Rev* 28(1):84 – 96, 2012.
135. Bottini N, Musumeci L, Alonso A și colab.: O variantă funcțională a tirozin-fosfatazei limfoide este asociată cu diabetul de tip I, *Nat Genet* 36(4):337 – 338, 2004.
136. Lempainen J, Hermann R, Veijola R, et al: Efectul genotipurilor de risc PTPN22 și INS asupra progresiei către diabetul clinic de tip 1 după inițierea autoimunității celulelor β , *Diabet* 61 (4):963 – 966, 2012.
137. Steck AK, Zhang W, Bugawan TL și colab.: Genele non-HLA influențează dezvoltarea autoimunității persistente a insulelor și a diabetului de tip 1 la copiii cu genotipuri HLA-DR, DQ cu risc ridicat? *Diabet* 58(4):1028 – 1033, 2009.
138. Vang T, Congia M, Macis MD și colab.: Tirozin fosfataza limfoidă asociată autoimune este o variantă de câștig de funcție, *Nat Genet* 37(12):1317 – 1319, 2005.
139. Liu S, Wang H, Jin Y și colab.: polimorfismele IFIH1 sunt asociate semnificativ cu diabetul de tip 1 și expresia genei IFIH1 în celulele mononucleare din sângele periferic, *Hum Mol Genet* 18 (2): 358 – 365, 2009.
140. Kato H, Takeuchi O, Sato S și colab.: Roluri diferențiate ale helicazelor MDA5 și RIG-I în recunoașterea virusurilor ARN, *Nature* 441(7089):101 – 105, 2006.
141. von Herrath M: Diabet: o colaborare virus-genă, *Nature* 459(7246):518 – 519, 2009.
142. Vella A, Cooper JD, Lowe CE și colab.: Localizarea unui locus de diabet de tip 1 în regiunea IL2RA/CD25 prin utilizarea polimorfismelor cu un singur nucleotide, *Am J Hum Genet* 76(5):773 – 779, 2005.
143. Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, et al: Costimularea B7/CD28 este esențială pentru homeostazia celulelor T imunoregulatoare CD4 + CD25 + care controlează diabetul autoimun, *Immunity* 12 (4): 431 – 440, 2000.
144. Garg G, Tyler JR, Yang JH și colab.: Variația IL2RA asociată diabetului de tip 1 scade semnalizarea IL-2 și contribuie la diminuarea funcției de reglare a celulelor T CD4 + CD25 +, *J Immunol* 188 (9): 4644 – 4653, 1 mai 2012.
145. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR: Diferențele de risc de diabet insulino-dependent la descendenții mamelor și a taților diabetici, *N Engl J Med* 311(3):149 – 152, 1984.
146. Miao F, Smith DD, Zhang L și colab.: Limfocitele de la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 prezintă un profil distinct al dimetilării histonei cromatinei H3 lizinei 9: un studiu epigenetic în diabet, *Diabetes* 57(12):3189 – 3198, 2008.
147. Miao F, Chen Z, Zhang L și colab.: Profiluri ale modificărilor post-translaționale ale histonelor epigenetice la genele susceptibile la diabet de tip 1, *J Biol Chem* 287(20):16335 – 16345, 2012.
148. Fradin D, Le Fur S, Mille C și colab: Asocierea modelului de metilare CpG al promotorului genei insulinei proximale cu diabetul de tip 1, *PLoS One* 7(5):e36278, 2012.
149. Bettini ML, Pan F, Bettini M și colab.: Pierderea modificării epigenetice determinată de factorul de transcripție Foxp3 duce la insuficiența de reglare a celulelor T, *Immunity* 36(5):717 – 730, 2012.
150. Rewers M, Barriga K, Baxter J, și colab: Studiul The Environmental determinants of diabet in the young (TEDDY), *Ann NY Acad Sci* 1150:1 – 13, 2008.
151. Virtanen SM, Hypp€onen E, Läärä E, et al: Consumul de lapte de vacă , autoanticorpi asociate bolii și diabet zaharat de tip 1: un studiu de urmărire la frații copiilor cu diabet zaharat. Childhood Diabetes in Finland Study Group, *Diabet Med* 15(9):730 – 738, 1998.
152. Vaarala O, Ilonen J, Ruohtula T, et al: Eliminarea insulinei bovine din formula de lapte de vacă și inițierea timpurie a autoimunității celulelor beta în studiul pilot FINDIA, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, p. arhipediatrie, 608 – 614, 2011.
153. Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, și colab: Consumul de alimente și autoimunitatea avansată a celulelor beta la copiii mici cu susceptibilitate conferită de HLA la diabet de tip 1: un design de caz-control imbricat, *Am J Clin Nutr* 95(2):471 – 478, 2012.
154. Karjalainen J, Martin JM, Knip M și colab.: O peptidă de albumină bovină ca posibil declanșator al diabetului zaharat dependent de insulină, *N Engl J Med* 327(5):302 – 307, 1992.
155. Vaarala O, Knip M, Paronen J, et al: Hrănirea cu lapte de vacă induce imunizarea primară la insulină la sugarii cu risc genetic pentru diabet de tip 1, Diabet *48* (7):1389 – 1394, 1999.
156. Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S și colab.: Alăptarea exclusivă pe termen scurt predispune copiii mici cu risc genetic crescut de diabet de tip I la autoimunitatea progresivă a celulelor beta, *Diabetologia* 44(1):63 – 69, 2001.
157. Sadeharju K, Knip M, Virtanen SM, et al: Maternal Antibodies in breast milk protect the child from enterovirus infecties, *Pediatrics* 119(5):941 – 946, 2007.
158. Couper JJ, Steele C, Beresford S, și colab: Lipsa asocierii între durata alăptării sau introducerea laptelui de vacă și dezvoltarea autoimunității insulare, *Diabet* 48(11):2145 – 2149, 1999.
159. Hummel M, Bonifacio E, Naserke HE, Ziegler AG: Eliminarea glutenului alimentar nu reduce titrurile de autoanticorpi asociati diabetului de tip 1 la subiecții cu risc ridicat, *Diabetes Care* 25 (7): 1111 – 1116, 2002.
160. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, și colab: Timing of initial cereal exposición în copilărie și riscul de autoimmunitate insulară, *JAMA* 290(13):1713 – 1720, 2003.
161. Ziegler AG, Schmid S, Huber D și colab.: Hrănirea timpurie a sugarului și riscul de a dezvolta autoanticorpi asociati diabetului de tip 1, *JAMA* 290(13):1721 – 1728, 2003.
162. Norris JM: Dieta pentru sugari și copilărie și riscul diabetului de tip 1: progrese și perspective recente, *Curr Diab Rep* 10(5):345 – 349, 2010.
163. Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, et al: Șase luni de dietă fără gluten nu influențează titrurile de autoanticorpi, dar îmbunătățesc secreția de insulină la subiecții cu risc crescut de diabet de tip 1, *J Clin Endocrinol Metab* 88(1):162 – 165, 2003.
164. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, et al: Studiu de intervenție alimentară primară pentru a reduce riscul de autoimunitate a insulelor la copiii cu risc crescut de diabet de tip 1, *Diabetes Care* 34 (6):1301 – 1305, 2011.
165. Hyppo€nen E, Läärä E, Reunanen A, et al: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabet: a birth-cohort study, *Lancet* 358(9292):1500 – 1503, 2001.
166. Räsänen M, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, et al: Intake of vitamina D de către copiii finlandezi cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 3 ani în raport cu factorii sociodemografici, *Eur J Clin Nutr* 60(11):1317 – 1322, 2006.
167. Viskari H, Kondrashova A, Koskela P și colab: Circulating vitamina D concentrații în două populații vecine cu incidență semnificativ diferită a diabetului de tip 1, *Diabetes Care* 29(6):1458 – 1459, 2006.
168. Simpson M, Brady H, Yin X și colab.: Nicio asociere a aportului de vitamina D sau a nivelurilor de 25-hidroxivitamina D în copilărie cu riscul de autoimunitate insulară și diabet de tip 1: Studiul autoimunității diabetului la tineri (DAISY), *Diabetologia* 54(11): 2779 – 2788, 2011.
169. Norris JM, Yin X, Lamb MM și colab.: Aportul de acizi grași polinesaturați Omega-3 și autoimunitatea insulelor la copiii cu risc crescut de diabet de tip 1, *JAMA* 298(12):1420 – 1428, 2007.
170. Stene LC, Joner G: Utilizarea uleiului de ficat de cod în timpul primului an de viață este asociată cu un risc mai scăzut de diabet de tip 1 la debut în copilărie: un studiu mare, bazat pe populație, caz-control, *Am J Clin Nutr* 78 (6):1128 – 1134, 2003.
171. Sairenji T, Daibata M, Sorli CH, și colab.: Relaționarea omologiei dintre molecula BOLF1 a virusului Epstein-Barr și lanțul beta HLA-DQw8 cu diabet zaharat de tip 1 (dependent de insulină) cu debut recent , *Diabetologia* 34(1):33 – 39, 1991.
172. Hy€oty H, Hiltunen M, Reunanen A și colab.: Declinul anticorpilor oreionului la copiii cu diabet zaharat de tip 1 (dependenți de insulină) și un platou în creșterea incidenței diabetului de tip 1 după introducerea vaccinului oreion-rujeolă-rubeolă în Finlanda. Childhood Diabetes in Finland Study Group, *Diabetologia* 36(12):1303 – 1308, 1993.
173. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S și colab.: Sindromul rubeolic congenital ca model pentru diabetul zaharat de tip 1 (dependent de insulină): prevalența crescută a anticorpilor de suprafață a celulelor insulare, *Diabetologia* 27 (Suppl): 87 – 89, 1984.
174. Akerblom HK, Knip M: Factori de mediu presupuși în diabetul de tip 1, *Diabetes Metab Rev* 14 (1):31 – 67, 1998.
175. Conrad B, Weidmann E, Trucco G și colab.: Dovezi pentru implicarea superantigenului în etiologia diabetului zaharat dependent de insulină, *Nature* 371(6495):351 – 355, 1994.
176. Clements GB, Galbraith DN, Taylor KW: Infecția cu virus Coxsackie B și debutul diabetului în copilărie, *Lancet* 346(8969):221 – 223, 1995.
177. Nairn C, Galbraith DN, Taylor KW, Clements GB: Variante de enterovirus în serul copiilor la debutul diabetului zaharat de tip 1, *Diabet Med* 16(6):509 – 513, 1999.
178. Elfving M, Svensson J, Oikarinen S, et al: Infecția maternă cu enterovirus în timpul sarcinii ca factor de risc la descendenții diagnosticați cu diabet de tip 1 între 15 și 30 de ani, *Exp Diabetes Res* 2008:271958, 2008.
179. Dahlquist GG, Boman JE, Juto P: ARN enteroviral și anticorpi IgM la începutul sarcinii și riscul de IDDM cu debut în copilărie la descendenți, *Diabetes Care* 22(2):364 – 365, 1999.
180. Dahlquist GG, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M: Infecția enterovirală maternă în timpul sarcinii ca factor de risc pentru IDDM în copilărie. Un studiu caz-control bazat pe populație, *Diabetes* 44(4):408 – 413, 1995.
181. Couper JJ: Environmental triggers of type 1 diabetes, *J Paediatr Child Health* 37(3):218 – 220, 2001.
182. Bach JF: Infecții și boli autoimune, *J Autoimmun* 25(Suppl):74 – 80, 2005.
183. McKinney PA, Okasha M, Parslow RC și colab.: Amestecare socială timpurie și diabet zaharat tip 1 în copilărie: un studiu caz-control în Yorkshire, Marea Britanie, *Diabet Med* 17(3):236 – 242, 2000.
184. Tracy S, Drescher KM: Infecții cu virus Coxsackie și șoareci NOD: modele relevante de protecție împotriva și inducerea diabetului de tip 1, *Ann NY Acad Sci* 1103:143 – 151, 2007.

185. Lo€nnrot M, Korpela K, Knip M, et al: Infecția cu enterovirus ca factor de risc pentru autoimunitatea celulelor beta într-o cohortă de naștere observată prospectiv: Studiul finlandez de predicție și prevenire a diabetului, *Diabetes* 49(8):1314 – 1318, 2000.
186. Hyo€ty H, Hiltunen M, Knip M și colab.: Un studiu prospectiv al rolului coxsackie B și al altor infecții cu enterovirus în patogeneza IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group, *Diabetes* 44(6):652 – 657, 1995.
187. Blom L, Nystrom L, Dahlquist G: Studiul suedez al diabetului în copilărie. Vaccinările și infecțiile ca factori determinanți ai riscului pentru diabetul în copilărie, *Diabetologia* 34(3):176 – 181, 1991.
188. Infecțiile și vaccinările ca factori de risc pentru diabetul zaharat de tip I (insulino-dependent) în copilărie: o investigație multicentrică caz-control. Grupul de studiu EURODIAB Substudy 2, *Diabetologia* 43(1):47 – 53, 2000.
189. Field LL, Bonnevie-Nielsen V, Pociot F și colab.: Polimorfismul locului de îmbinare OAS1 care controlează activitatea enzimelor antivirale influențează susceptibilitatea la diabetul de tip 1, *Diabet* 54(5):1588 – 1591, 2005.
190. Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K și colab.: Funcții comune și unice ale helicazelor DExD/H-box RIG-I, MDA5 și LGP2 în imunitatea înnăscută antivirală, *J Immunol* 175(5):2851 – 2858, 2005.
191. Meylan E, Tschopp J, Karin M: Receptorii de recunoaștere a modelului intracelular în răspunsul gazdei, *Nature* 442(7098):39 – 44, 2006.
192. D'Alessio DJ: Un studiu caz-control al prevalenței anticorpilor imunoglobulinei M de grupa B coxsackievirus și antigenelor HLA-DR în cazuri nou diagnosticate de diabet zaharat dependent de insulină, *Am J Epidemiol* 135(12):1331 – 1338, 1992.
193. Oikarinen S, Martiskainen M, Tauriainen S și colab.: ARN-ul enterovirusului din sânge este legat de dezvoltarea diabetului de tip 1, *Diabet* 60(1):276 – 279, 2011.
194. Hypponen E, Kenward MG, Virtanen SM și colab.: Hrănirea sugarilor, creșterea precoce în greutate și riscul de diabet de tip 1. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group, *Diabetes Care* 22(12):1961 – 1965, 1999.
195. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, și colab.: Stresul psihologic poate induce autoimunitatea legată de diabet în copilărie, *Diabetes Care* 28(2):290 – 295, 2005.
196. Robinson N, Lloyd CE, Fuller JH, Yateman NA: Factori psihosociali și debutul diabetului de tip 1, *Diabet Med* 6(1):53 – 58, 1989.
197. Karavanaki K, Tsoka E, Liacopoulou M, et al: Stresul psihologic ca factor care poate contribui la patogeneza diabetului zaharat de tip 1, *J Endocrinol Invest* 31(5):406 – 415, 2008.
198. Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, și colab: Administrarea orală de probiotice induce producția de interleukină-10 și previne diabetul autoimun spontan la șoarecele diabetic non-obez, *Diabetologia* 48(8):1565 – 1575, 2005.
199. Valladares R, Sankar D, Li N și colab.: *Lactobacillus johnsonii* N6.2 atenuează dezvoltarea diabetului de tip 1 la șobolanii BB-DP, *PLoS One* 5(5):e10507, 2010.

4 Sindromul metabolic

Prevalența și controversele în context clinic

Frank Pistrosch, Frank Schaper și Markolf Hanefeld

ASOCIEREA ÎNTRE SINDROMUL METABOLIC ȘI BOLLA CARDIOVASCULARĂ LA POPULAȚIE, 37

ASOCIAȚII ÎNTRE SINDROMUL METABOLIC ȘI MARKERII INTERMEDIAȚI AI BOLII CARDIOVASCULARE, 38

BOLI CARDIOVASCULARE ȘI SINDROM METABOLIC LA PACIENȚI CU TOLERANȚĂ ANORMALE LA GLUCOZĂ, 39

SOL COMUN PENTRU SINDROMUL METABOLIC ȘI BOALA CARDIOVASCULARĂ?, 40

SINDROMUL METABOLIC CA GHID PENTRU PACIENTUL CENTRAT TRATAMENT, 41

REFERINȚE, 42

Sindromul metabolic (MetS) este definit ca un grup de componente metabolice care apar împreună mai des decât întâmplător și predispun la boli vasculare aterosclerotice și diabet. Primele descrieri ale bolilor metabolice asociate au avut loc la începutul secolului trecut, când Kylin a raportat o legătură între hiperglicemie, hipertensiune și gută. [1] Astfel, intenția cu introducerea MetS a fost în primul rând de a obține un instrument clinic sau un termen comun pentru un grup interconectat de boli metabolice. Mai târziu, Vague a realizat rolul central al obezității android în acest grup de boli și a conectat MetS cu boala vasculară aterosclerotică. [2] Acest lucru a fost apoi extins la „sindromul plurimetabolic", asociat cu risc crescut de boli cardiovasculare (CVD), de către Crepaldi și colegii săi. [3] În 1981 a fost publicată prima definiție a MetS, care conectează bolile metabolice clasice interconectate cu hipertensiunea arterială și bolile vasculare aterosclerotice:

> „ *Sindromul metabolic reprezintă prevalența obișnuită a obezității, hiper- și dis-lipoproteinemiei, diabet cu debut la maturitate (tip 2), gută și hipertensiune arterială asociate cu o incidență crescută a bolii vasculare aterosclerotice, ficatul gras și litiaza biliară care se dezvoltă pe baza susceptibilității genetice combinate cu supranutriția și inactivitatea fizică, dacă acest diagnostic poate fi confirmat și integrat a acestui grup de boli, care are o importanță centrală pentru îngrijirea sănătății* " [4]

În ciuda acestor descrieri clare ale principalelor componente ale MetS care ar putea identifica persoanele cu risc mai mare de boală vasculară aterosclerotică, care se extind dincolo de factorii de risc clasici - de exemplu, vârsta, sexul, colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) și fumatul - utilitatea clinică și științifică a conceptului de MetS este încă o problemă de dezbatere. Motivul principal al acestei controverse ar putea fi lipsa unei definiții general acceptate a sindromului: măsurile clinice simple sunt utilizate pentru a identifica tulburări complexe, iar limitele limită au fost definite fără date epidemiologice suficiente.

Odată cu introducerea unor limite arbitrare pentru componentele acceptate, există acum diferite definiții propuse de instituțiile internaționale și naționale, inclusiv de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), [5] Asociația Americană a Inimii (AHA) și Institutele Naționale de Sănătate din SUA

Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI), [6] și Federația Internațională de Diabet (IDF) (Tabelul 4-1). [7]

Consecința acestor definiții diferite bazate pe limite arbitrare a fost o estimare diferită a prevalenței pacienților cu MetS. [8, 9] Mai mult, MetS conform criteriilor IDF a avut doar o relație slabă cu riscul cardiovascular, deoarece s-a concentrat pe rezistența la insulină , obezitatea și disglicemia ca factori de risc pentru diabet. Astfel, nu a fost surprinzător faptul că utilitatea conceptului a fost pusă la îndoială într-o declarație comună a ADA și a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD). [10]

Pentru a depăși confuzia și risipa de resurse rezultate din investigațiile paralele concurente, au fost adoptate recent un concept și definiții unificatoare (vezi Tabelul 4-1). [11]

Aici analizăm asocierea MetS cu BCV în conformitate cu ideea principală din spatele unui sindrom care este un instrument de căutare a altor componente interconectate cu trăsătura sau boala principală.

ASOCIATIE DINTRE METABOLICE SINDROM ŞI BOLI CARDIOVASCULARE ÎN POPULAŢIE

Prevalența globală a MetS în populația adultă variază de la 15% la 50%. Prevalența estimată este afectată de factori multipli, cum ar fi vârsta, sexul, obiceiurile nutriționale, factorii stilului de viață, condițiile socioeconomice și etnia ca factori determinanți majori, în plus față de variabilitatea definițiilor propuse. [12, 13]

MetS nu este un indicator de risc absolut, deoarece nu implică mulți dintre factorii care determină riscul cardiovascular absolut, de exemplu, fumatul, vârsta, sexul și nivelul colesterolului LDL. [11] Prin urmare, nu este surprinzător faptul că utilitatea MetS ca indicator independent de risc cardiovascular este o chestiune de controversă.

Majoritatea studiilor au evidențiat un risc crescut pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare asociate cu MetS. [14–19] O meta-analiză a 36 de studii longitudinale a găsit un raport de risc de 1,78 (interval de încredere [IC] 95% 1,58-2,00) pentru evenimentele cardiovasculare incidente și decesul la persoanele cu MetS. [17] O analiză a bazei de date Framingham a demonstrat, de asemenea, un risc crescut de BCV ajustat în funcție de vârstă de 2,88 (95% CI 1,99-4,16) pentru bărbați și 2,25 (95% CI 1,31-3,88) pentru femeile cu MetS. [18]

TABLE 4-1 Definitions of Metabolic Syndrome According to WHO, AHA/NHLBI, and IDF at the Beginning of the 21st Century and Consensus Statement 2009

WHO (1999)[5]	AHA/NHLBI (2005)[6]	IDF (2005)[7]	CONSENSUS STATEMENT CRITERIA (2009)[11]
NGT: Two criteria plus insulin resistance (highest quartiles of HOMA-IR) IFG or IGT: Two criteria	Three or more criteria	Central obesity as precondition Waist: Male >94 cm Female >80 cm Plus two or more criteria	
Dyslipidemia: TG >1.7 mmol/L (150 mg/dL) *and/or* HDL-C #: Male < 0.9 (35 mg/dL) Female <1.0 mmol/L (40 mg/dL) Hypertension: >140/90 mm Hg Obesity: BMI >30kg/m^2 WHR: Male >0.9 Female >0.85 Microalbuminuria: >20 ^g/min	Hypertriglyceridemia: TG >1.7 mmol/L (150 mg/dL) or Rx HDL-C #: Male <1.04 (40 mg/dL) Female <1.29 mmol/L (50 mg/dL) or Rx Hypertension: >130/85* mm Hg or Rx Central obesity: Male >102 cm Female >88 cm WC Fasting PG: >6.1 mmol/L (110 mg/dL) or Rx	Hypertriglyceridemia: TG >1.7 mmol/L (150 mg/dL) or Rx HDL-C #: Male <1.04 (40 mg/dL) Female <1.29 mmol/L (50 mg/dL) or Rx Elevated blood pressure: >130/85* mm Hg or Rx Fasting PG: >5.6 mmol/L (100 mg/dL) (OGTT recommended)	Hypertriglyceridemia: TG >1.7 mmol/L (150 mg/dL) HDL-C #: Male < 1.03 (40 mg/dL) Female: <1.29 mmol/L (50 mg/dL) Blood pressure: >130/85 mmHg Obesity/waist: depends on country-specific definitions Fasting PG: >5.6 mmol/L (100 mg/dL) or Rx

AHA = American Heart Association; BMI = body mass index; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR = homeostatic model assessment, insulin resistance; IDF = International Diabetes Federation; IFG = impaired fasting glucose; IGT = impaired glucose tolerance; NGT = normal glucose tolerance; NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute; OGTT = oral glucose tolerance test; PG = plasma glucose; TG = triglycerides; WC = waist circumference; WHO = World Health Organization; WHR=waist-to-hip ratio.
*Systolic and/or diastolic.

Evident, există o asociere între creșterea riscului de BCV și numărul de caracteristici ale MetS. [19] Datele publicate recent dintr-o meta-analiză mare bazată pe populație, care a inclus mai mult de 900.000 de pacienți, au arătat o creștere de două ori a evenimentelor cardiovasculare și o creștere de 1,5 ori a ratelor mortalității de toate cauzele la pacienții cu SM. Riscul cardiovascular a fost încă ridicat la pacienții cu SM, dar fără diabet. [20] MetS conform Programului Național de Educație pentru Colesterol – Criteriile Grupului III de Tratament pentru adulți (NCEP-ATP III) ar putea fi, de asemenea, confirmate a fi asociate cu BCV la populațiile asiatice. [21, 22]

Există puține studii contradictorii. În două studii prospective mari, Sattar și colegii [23] a constatat că MetS a avut doar o asociere slabă sau deloc cu riscul cardiovascular la o populație în vârstă reprezentativă a Regatului Unit. În aceste studii prospective, totuși, MetS a fost un factor de risc major pentru diabetul de tip 2. Prin urmare, autorii au concluzionat că nu există un sol comun pentru diabet și BCV pe baza clasificării MetS. În general, există suficiente dovezi că pacienții cu MetS prezintă un risc de două ori mai mare de a dezvolta BCV în următorii 5 până la 10 ani, [11] și în toate studiile conexe a existat o prevalență de aproximativ două ori mai mare a MetS în cohortele comparabile cu boli cardiovasculare majore (boală coronariană, boală cerebrovasculară, accident vascular cerebral). [24, 25]

Este interesant de observat că în Statele Unite, obezitatea, diabetul și boala coronariană se dezvoltă în paralel, cu un anumit timp de întârziere pentru dezvoltarea bolii coronariene (Tabelul 4-2). [16]

Același fenomen poate fi observat în procesul de globalizare și occidentalizare în numeroase alte țări. [26]

Următoarea întrebare care apare este dacă rezultatul BCV ar putea fi asociat cu MetS. În Sondajul Israelian pentru Sindromul Coronarian Acut (SCA), au fost evaluate rezultatele a 1060 de pacienți cu SCA. Analiza multivariabilă a identificat MetS ca un predictor puternic independent al mortalității la 30 de zile și la 1 an după evenimentele SCA, cu hazard ratios de 2,54 (95% CI 1,22-5,31) și respectiv 1,96 (95% CI 1,18-3,24). [27]

Într-un studiu pe 633 de pacienți consecutivi internați cu infarct miocardic acut, au fost comparați pacienții cu (n = 290) și fără (n = 343) pacienți cu MetS. Caracteristicile infarctului miocardic acut și fracția de ejecție a ventriculului stâng la internare nu au fost diferite statistic între grupuri. Letalitatea în spital a fost mai mare la pacienții cu MetS comparativ cu cei fără, la fel ca și incidența insuficienței cardiace severe (clasa Killip II sau mai mare). În analiza multivariabilă, MetS a fost un predictor puternic și independent al insuficienței cardiace severe, dar nu a decesului în spital. Analiza valorii predictive a fiecăreia dintre cele cinci componente MetS pentru insuficiența cardiacă severă a arătat că hiperglicemia a fost predictorul major (odds ratio [OR] 3,31; 95% CI 1,86-5,87). [28] Aceste date demonstrează un rezultat mai rău al BCV la pacienții cu MetS.

Există mai puține date disponibile despre MetS și boala cerebrovasculară. Un studiu de cohortă longitudinal de 14 ani care cuprinde 1131 bărbați (114 [10%] cu și 1017 fără MetS) a arătat că MetS a fost asociat cu toate tipurile de accident vascular cerebral (OR 2,05 (95% CI, 1,03 până la 4,11)); În timpul monitorizării au avut loc 65 de accidente vasculare cerebrale, dintre care 47 au fost ischemice. [29]

După o urmărire de 14 ani la 2097 de persoane cu prevalență inițială ridicată a MetS (bărbați 30,3%, femei 24,7%), 75 de bărbați și 55 de femei au suferit primul accident vascular cerebral. Riscul relativ ajustat în funcție de vârstă de accident vascular cerebral la persoanele cu diabet zaharat și MetS a fost ridicat (OR 3,28; 95% CI 1,82-5,92), mai mare decât cel al oricărui alt fenotip MetS. În acest studiu, cu o prevalență ridicată a MetS, MetS a fost, de asemenea, un factor de risc independent pentru accident vascular cerebral la persoanele fără diabet. [30]

ASOCIAȚII DINTRE SINDROMUL METABOLIC ȘI MARKERII INTERMEDIAȚI AI BOLII CARDIOVASCULARE

Într-o meta-analiză a datelor de la pacienții cu angiografie coronariană cantitativă cărora li s-au efectuat ecografii intravasculare, MetS a fost asociat în mod grosolan cu creșterea

TABLE 4-2 Prevalence of the Metabolic Syndrome According to Criteria of the National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III); 1998 and 1999 World Health Organization Criteria, Diabetes (DM) and Coronary Heart Disease (CHD) by Age Group among U.S. Population >20 years

AGE	1998 WHO (N = 35.8 M)	1999 WHO (N = 41.3 M)	NCEP-ATP-III (N = 48.4 M)	DM (N = 14.0 M)	CHD (N = 12.2 M)
20-29 years (36 M)	4.9%	4.9%	6.0%	0.5%	1.9%
30-39 years (42 M)	11.0%	11.1%	14.2%	2.0%	3.4%
40-49 years (42 M)	19.3%	21.2%	24.6%	5.0%	4.5%
50-59 years (30 M)	28.5%	32.4%	36.5%	12.9%	7.5%
60-69 years (20 M)	35.3%	42.0%	48.1%	17.7%	11.9%
70-79 years (16 M)	35.0%	44.3%	48.4%	18.4%	16.1%
80 + years (9 M)	22.4%	27.7%	43.3%	15.5%	17.9%

Data from Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older, *Diabetes* 52:1210; 2003.

progresia volumului ateromului în plăci. [31] Principalii factori predictivi independenți pentru progresie au fost ceridemia hipertriglică (OR 1,26; IC 95% 1,06-1,49) și un indice de masă corporală care depășește 30 kg/m2 (OR 1,18; IC 95% 1,00-1,40). Cu toate acestea, după ajustarea pentru aceste două componente, MetS în sine a dispărut ca un predictor independent pentru progresia ateromului în plăci. Acest lucru este în conformitate cu studiile de la Sundstro € m și colegi, [32] care a raportat că MetS nu a prezis mortalitatea cardiovasculară independent de componentele sale individuale. Acest lucru ilustrează faptul că componentele MetS au mecanisme fiziopatologice parțial suprapuse . Prin urmare, efectul lor total combinat ar putea fi mai mic decât suma efectelor individuale.

În studiul biomedical de la Nijmegen, au fost efectuate mai multe măsurători neinvazive ale aterosclerozei la 1517 participanți cu vârsta cuprinsă între 50 și 70 de ani, cu și fără MetS. [33] Participanții cu MetS conform criteriilor NCEP-ATP III au fost caracterizați prin creșterea aterosclerozei subclinice în comparație cu participanții fără nicio trăsătură de MetS, așa cum se reflectă prin creșterea vitezei undei pulsului, creșterea grosimii carotidei intima medie (IMT) și plăci carotide mai groase. Numărul de trăsături MetS a fost puternic asociat cu severitatea aterosclerozei subclinice. Este interesant de remarcat faptul că măsurătorile neinvazive ale aterosclerozei au fost deja semnificativ mai rele atunci când erau prezente una sau două trăsături ale MetS, cu prevalență și severitate crescânde atunci când erau prezente patru sau cinci trăsături.

IMT carotidian și volumul plăcii au fost examinate prin ultrasunete la un total de 166 de persoane (73 cu MetS versus 93 fără MetS). [34] Creșterea IMT a fost observată la pacienții cu versus fără MetS (0,818 mm versus 0,746 mm; $P < 0,05$), precum și creșterea volumului total al plăcii (125 ± 26 față de 77,3 ± 17,0 mm ^{3}, respectiv; $P = 0,039$).

Într-un studiu transversal, MetS (n = 95) a fost asociat cu o grosime crescută a IMT carotidei comune de peste 16% (P = 0,002) și o rigiditate arterială crescută de peste 32% (P = 0,012) în comparație cu pacienții fără MetS (n = 376). [35]

BOLI CARDIOVASCULARE ȘI SINDROM METABOLIC LA PACIENȚI CU TOLERANȚĂ ANORMALE LA GLUCOZĂ

Este o constatare consistentă că diabetul de tip 2 este prezent la mai mult de 70% dintre pacienții cu MetS. [36, 37] În studiul Diabetes in Germany (DIG), un studiu observațional bazat pe populație, cu mai mult de 4000 de pacienți, mai mult de 75% au avut MetS conform criteriilor NCEP-ATP III; majoritatea dintre ei au avut trei sau patru criterii componente MetS (Tabelul 4-3). [38] Printre - fenotipurile individuale per mute, tripletul hipertensiunii plus obezitate și hipertrigliceridemie a fost criteriul cel mai frecvent observat de identificare a participanților cu MetS.

Pacienții cu toleranță la glucoză afectată (IGT) prezintă deja o creștere a prevalenței MetS în comparație cu subiecții cu toleranță normală la glucoză din același interval de vârstă. Aproximativ fiecare al doilea subiect cu IGT este diagnosticat cu MetS. [39, 40]

Disglicemia ca factor de risc cardiovascular se dezvoltă de-a lungul unui continuum până la intervalul normal superior pentru nivelurile de glucoză plasmatică postprandială și postprandială. [41, 42] Există dovezi copleșitoare că evenimentele cardiovasculare și progresia leziunilor vasculare în diabet depind puternic de prezența unor comorbidități precum hipertensiunea arterială și dislipidemia - două trăsături majore ale MetS. După cum se arată în Tabelul 4-3 , hipertensiunea și hipertrigliceridemia sunt cele mai frecvente trăsături unice la pacienții cu diabet de tip 2 din Germania.

Având dominația hipertensiunii arteriale și a lipidelor ca factori de risc unici, nu este surprinzător faptul că diferitele fenotipuri sau combinații de MetS poartă riscuri cardiovasculare diferite. În studiul DIG, riscul cel mai mare pentru toate combinațiile care sunt afișate în Tabelul 4-4 a fost pentru acei pacienți cu trei sau mai multe criterii componente care au inclus hipertensiunea arterială cu orice combinație de două sau mai multe alte trăsături. În toate combinațiile cu hipertensiune arterială, femeile au avut un risc cardiovascular mai mare decât bărbații. Cu toate acestea, cvartetele și cvintetele de criterii MetS componente nu au avut un risc mai mare decât tripleții. Acest lucru poate fi influențat de un număr mic de cvartete și cvintete. În general, MetS a fost asociat cu un raport de cote ajustat de 1,38 (IC 1,04-1,82) pentru bărbați și 1,67 (IC 1,08-2,59) pentru femei.

TABELUL 4-3 Prevalența sindromului metabolic (NCEP-ATP III) și trăsăturile acestuia la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: studiul diabetului în Germania (DIG)

trăsături	PREVALENTA (%)		
	Total	Bărbat	Femeie
obezitate *	49,8	44.4	55,9
Hipertensiune arterială	91.3	91.3	91,4
Hipertrigliceridemie	55.4	56,5	54.1
HDL-C scăzut	9.3	10.0	8.4
Doar diabet	2.4	2.6	2.2
Plus 1 trăsătură	20.5	21.5	19.3
Plus 2 trasaturi	35.3	36.4	34.1
Plus 3 trasaturi	27.2	25.1	29.5
Plus 4 trasaturi	4.0	4.2	3.8
În general, MetS	74.4	73.2	75,8

HDL-C = colesterol de lipoproteine cu densitate mare; HTG = hipertrigliceridemie; NCEP-ATP III = Programul Național de Educație pentru Colesterol – Grupul de tratament III pentru adulți.

* Diferența după sex $P < 0,001$; χ^2 test. Obezitate: indicele de masă corporală care depășește 30 kg/m ^{2}. Date de la Hanefeld M, Koehler C, Gallo S și colab.: Impactul componentelor individuale ale sindromului metabolic și al diferitelor lor combinații asupra prevalenței bolii vasculare aterosclerotice în diabetul de tip 2: studiul Diabetes in Germany (DIG), *Cardiovasc Diabetol* 6:13, 2007.

După cum s-a demonstrat în Figura 4-1 , hipertensiunea arterială în studiul DIG este cel mai important factor de risc unic pentru boala cardiovasculară în diabetul de tip 2, cu un raport de șanse de două ori mai mare decât cel al MetS per se. Totuși, acesta nu este un argument împotriva utilității clinice a MetS ca construct în cazul diabetului de tip 2. În studiul DIG, analiza de regresie treptată pentru a determina semnificația MetS împreună cu factorii de risc majori stabiliți confirmă MetS general, vârsta, sexul masculin, nivelurile de colesterol LDL și fumatul ca factori de risc independenți. [38] Lecția din acest studiu și alte studii este că o analiză atentă a tuturor trăsăturilor MetS la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este foarte relevantă din punct de vedere clinic și poate fi folosită ca ghid pentru tratamentul centrat pe pacient.

SOL COMUN PENTRU SINDROMUL METABOLIC ȘI BOLI CARDIOVASCULARE?

MetS a crescut la o considerație clinică și un control sporit împreună cu epidemia mondială de obezitate și diabet. Cu toate acestea, mecanismele patofiziologice care conduc la un grup de boli metabolice nu sunt complet înțelese. [43] Deși rezistența la insulină este anomalia de bază a persoanelor cu MetS, [44] nu există dovezi suficiente pentru o legătură cauzală între cele două. [45]

O ipoteză comună descrie susceptibilitatea metabolică ca un factor central pentru dezvoltarea MetS (Fig. 4-2). Această susceptibilitate metabolică este determinată de variabilitatea poligenică a indivizilor [46] dar și defecte genetice ale semnalizării insulinei sau interacțiuni cu țesutul adipos disfuncțional și mediul genelor. [47 , 48] Odată ce un stil de viață sedentar, cu activitate fizică scăzută și dietă bogată în calorii duce la dobândirea de grăsime corporală și la dezvoltarea excesului de greutate și a obezității, o persoană susceptibilă prezintă un risc ridicat de a dezvolta MetS.

Deși mai mulți factori influențează dezvoltarea MetS (vezi Fig. 4-2), obezitatea abdominală pare a fi o condiție prealabilă pentru dezvoltarea acestuia, [49 , 50.] iar obezitatea centrală ar putea lega cauzal MetS cu BCV. [47] Țesutul adipos visceral disfuncțional este asociat cu secreția crescută de citokine inflamatorii, cum ar fi interleukina 6 (IL-6), factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și rezistină și o scădere a adipokinei adiponectine antiinflamatorii. [51 , 52] Dacă răspunsul inflamator al țesutului adipos visceral este indus în primul rând de acumularea de grăsime intracelulară sau de infiltrarea macrofagelor activate este încă o chestiune de dezbatere. [53]

Citokinele inflamatorii sunt implicate în inducerea disfuncției endoteliale și a rezistenței la insulină. [47] Mai mult, starea de obezitate rezistentă la insulină se caracterizează prin niveluri plasmatice crescute de acizi grași liberi care au efecte cardiotoxice și afectează producția de vasodilatatoare endoteliale. [54 , 55]

TABELUL 4-4 Odd Ratio (intervale de încredere de 95%) pentru bolile cardiovasculare ale diferitelor fenotipuri ale sindromului metabolic în diabetul în populația studiului german în funcție de sex (criteriile NCEP-ATP III)

FENOTIP	POPULAȚIA TOTALĂ	BĂRBAȚI	FEMEILE
Triade			
DM + HBP + LHDL	5,67 (2,84-11,31)	4,25 (1,92-9,41)	10,90 (2,51-47,46)
DM+HBP+HTG	5,64 (2,29-13,87)	4,96 (1,80-13,71)	8,78 (1,21-63,91)
DM + HBP + Obez	6,17 (2,51-15,16)	6,11 (2,22-16,85)	9,19 (1,26-66,82)
DM + LHDL + HTG	1,14 (0,82-1,58)	0,85 (0,55-1,31)	1,78 (1,07-2,96)
DM + LHDL + Obes	0,90 (0,59-1,37)	0,54 (0,29-1,01)	1,76 (0,97-3,19)
DM + HTG + Obes	0,96 (0,79-1,17)	0,91 (0,71-1,17)	1,20 (0,86-1,68)
Cvartete			
DM+HBP+LHDL+HTG	1,21 (0,87-1,69)	0,90 (0,58-1,39)	1,90 (1,13-3,20)
DM + HBP + LHDL + Obez	0,95 (0,62-1,46)	0,56 (0,30-1,04)	1,92 (1,05-3,50)
DM+HBP+HTG+Obes	1,01 (0,82-1,23)	0,93 (0,72-1,21)	1,29 (0,92-1,79)
DM + LHDL + HTG + Obes	0,86 (0,54-1,38)	0,47 (0,23-0,95)	1,85 (0,97-3,52)
Cvintet			
DM+HBP+LHDL+HTG+Obes	0,92 (0,57-1,47)	0,49 (0,24-1,00)	2,03 (1,06-3,87)

În general, MetS	1,41 (1,12-1,78)	1,38 (1,04-1,82)	1,67 (1,08-2,59)

DM = diabet zaharat; HTA = hipertensiune arterială; HTG = hipertrigliceridemie; LHDL = colesterol scăzut de lipoproteine cu densitate mare; NCEP-ATP III, Programul Național de Educație pentru Colesterol — Grupul III de tratament pentru adulți; Obes = obezitate.

Date de la Hanefeld M, Koehler C, Gallo S și colab.: Impactul componentelor individuale ale sindromului metabolic și al diferitelor lor combinații asupra prevalenței bolii vasculare aterosclerotice în diabetul de tip 2: studiul Diabetes in Germany (DIG), *Cardiovasc Diabetol* 6:13, 2007.

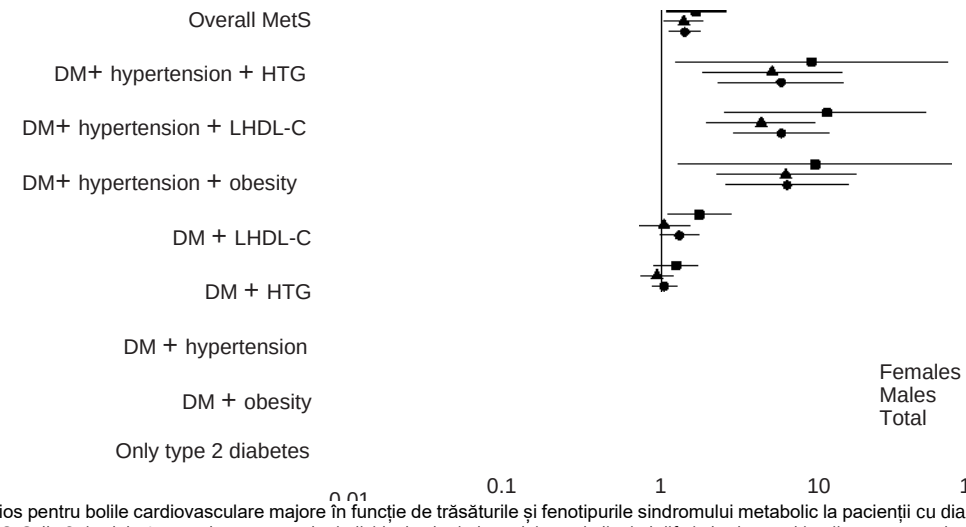


FIGURA 4-1 Odds ratios pentru bolile cardiovasculare majore în funcție de trăsăturile și fenotipurile sindromului metabolic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. *(Modificat din Hanefeld M, Koehler C, Gallo S și colab.: Impactul componentelor individuale ale sindromului metabolic și al diferitelor lor combinații asupra prevalenței bolii vasculare aterosclerotice în diabetul de tip 2: studiul Diabetes in Germany [DIG],* Cardiovasc Diabetol *6:13, 2007.)*

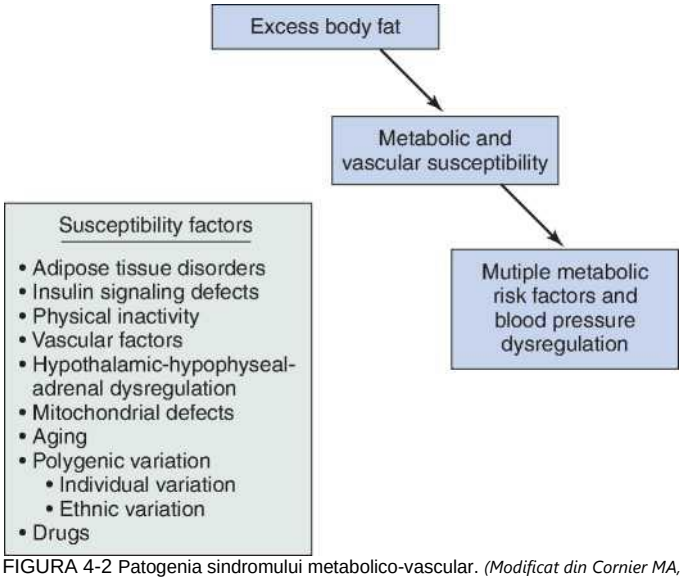


FIGURA 4-2 Patogenia sindromului metabolico-vascular. *(Modificat din Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al: The metabolic syndrome,* Endocr Rev *29:777, 2008.)*

În ciuda acestei fiziopatologii complexe ca sol pentru MetS și bolile asociate, trebuie să avem în vedere și impactul puternic al stilului de viață și al mediului asupra dezvoltării atât a MetS, cât și a bolilor cardiovasculare. Prin urmare, dacă luăm în considerare un posibil sol comun pentru MetS și bolile cardiovasculare, trebuie să ne concentrăm nu pe o axă genetică sau patofiziologică unidimensională, ci pe schimbări ale stilului de viață însoțite de tranziții comportamentale și culturale rapide și atenuarea stresului socioeconomic în procesul de globalizare și occidentalizare. [26, 56] Ca exemplu proeminent, o strânsă corelație între stresul la locul de muncă și MetS a fost arătată în studiul prospectiv de cohortă Whitehall II bazat pe populație, care a fost stabilit în 1985 în rândul a 10.308 funcționari publici din Londra care aveau 35 până la 55 de ani la momentul inițial. [57] Sprijinul socioeconomic și statutul social au fost evaluate prin chestionare de mai multe ori pe parcursul a 14 ani de urmărire. Raportul de cote ajustat în funcție de vârstă pentru MetS după ajustarea gradului de expunere la stres în gradul cel mai înalt a fost mai mare de 2, față de expunerea scăzută și moderată.

Un gradient social ridicat pentru MetS care nu a putut fi explicat de factori comportamentali a fost raportat dintr-o - analiză de subgrup a Copenhagen City Heart Study, un studiu de cohortă bazat pe populație care a inclus 3462 de femei și 2576 de bărbați. [58, 59] În general, persoanele din clasa inferioară au un risc mai mare de a dezvolta MetS și boli cardiovasculare, așa cum sa demonstrat în perioada de tranziție în țările din blocul de Est. [60]

Astfel, găsim solul comun pentru SM și bolile cardiovascolare în vremurile globalizării într-o susceptibilitate metabolică , precum și într-un stil de viață nesănătos, la schimbările condițiilor socio-economice și în factorii de mediu.

SINDROMUL METABOLIC CA GHID PENTRU TRATAMENTUL CENTRAT PE PACIENT

După cum sa discutat anterior, *sindromul metabolic* este un termen simplu pentru un grup heterogen de boli interconectate cu interacțiune complexă cu bolile cardiovasculare. Cu toate acestea, există elemente de bază ale unui sol comun, cum ar fi nutriția, activitatea fizică, comportamentul social și stresul, ca bază pentru intervenția în stilul de viață terapeutic. (Vezi de asemenea Capitolul 12.)

Dincolo de stilul de viață, luarea în considerare a tratamentului medicamentos individualizat sau a măsurilor intervenționale, cum ar fi chirurgia bariatrică care vizează modificarea fiecăreia dintre trăsăturile MetS poate fi prudentă din punct de vedere clinic (vezi Capitolul 6), iar prezența sau absența afecțiunilor cardiovasculare prevalente și a complicațiilor acestora poate fi folosită ca ghid pentru o abordare centrată pe pacient, dar integrată.

Modificarea stilului de viață ar trebui să fie întotdeauna intervenția principală pentru a preveni dezvoltarea componentelor MetS sau pentru a reduce riscul de BCV dacă MetS este deja prezent. (Vezi capitolul 12.)

O analiză post-hoc a programului prospectiv de prevenire a diabetului (DPP), care a inclus persoane supraponderale atât cu IGT, cât și cu glicemie crescută a jeun, a demonstrat o reducere semnificativă cu 41% a incidenței MetS după modificarea stilului de viață, comparativ cu nicio intervenție. Printre acestea

participanții fără MetS la momentul inițial, 53% din grupul placebo, dar doar 38% din grupul cu stilul de viață, au dezvoltat MetS în perioada de urmărire de 2,8 ani. [61] Un studiu multicentric recent din Spania a evaluat efectele unei diete mediteraneene asupra incidenței BCV la 7447 de persoane cu factori de risc cardiovascular; 61,4 % au îndeplinit criteriile pentru MetS la momentul inițial. După o urmărire mediană de 4,8 ani, raportul de risc (HR) pentru evenimentele BCV a fost de 0,7 (IC 95% 0,54-0,92) pentru grupul alocat unei diete mediteraneene cu ulei de măsline extravirgin, comparativ cu grupul de control. Cea mai mare reducere a riscului a fost observată la persoanele cu componente ale MetS (de exemplu, hipertensiune arterială, adipoziție abdominală, dislipidemie). [62]

Farmacoterapia cu medicamente pentru scăderea glicemiei poate preveni dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 la persoanele cu IGT sau glicemie crescută a jeun (vezi capitolul 6). Acest lucru a fost demonstrat pentru metformină, acarboză și tiazolidindione. [63] În studiul DPP, terapia cu metformină a redus incidența diabetului de tip 2 cu 31% și incidența MetS cu 17%. [61 , 64] Rezultate comparabile în ceea ce privește prevenirea diabetului de tip 2 au fost demonstrate cu acarboză în Studiul pentru prevenirea diabetului zaharat non-insulino-dependent (STOP-NIDDM). Persoanele cu IGT au fost repartizate la tratament fie cu acarboză, fie cu placebo. După o urmărire medie de 3,3 ani, numărul necesar de tratat pentru a preveni un caz de diabet nou diagnosticat la pacienții cu MetS a fost de 5,8 față de 16,5 la cei fără MetS. [65] În plus, acarboza a redus incidența hipertensiunii în comparație cu placebo (HR 0,59 [95% CI 0,39-0,9]). [66] Tiazolidinedionele au fost, de asemenea, luate în considerare pentru utilizare la persoanele cu MetS, deoarece vizează o serie de componente ale acestuia prin îmbunătățirea controlului glicemic și a sensibilității la insulină; totuși, spre deosebire de metformină sau acarboză, tiazolidindionele au fost asociate cu rezultate adverse, în special insuficiența cardiacă congestivă și creșterea în greutate, care au limitat utilizarea lor în practica clinică.

Într-o analiză de subgrup a studiului Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), care a evaluat rezultatele metabolice, cardiovasculare și renale la indivizi nondiabetici, cu sau fără MetS, care au fost desemnați pentru tratamentul inițial al hipertensiunii arteriale cu un diuretic de tip tiazidic (clortalidonă), un blocant al canalelor de calciu (ECA) sau un blocant al canalelor de calciu (ECA) inhibitor (lisinopril), tratamentul cu clortalidonă a fost asociat cu un risc semnificativ mai mare de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 în prezența MetS, comparativ cu tratamentul cu lisinopril. [67]

Astfel, luarea în considerare a utilizării unor medicamente specifice pentru scăderea glicemiei și a tensiunii arteriale ar putea fi ghidată de prezența sau absența trăsăturilor MetS, deoarece efectele pleiotrope ale unor astfel de terapii pot fi utilizate pentru o abordare integrată a acestui grup de afecțiuni interdependente. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date riguroase privind rezultatele pentru a plasa în contextul clinic o astfel de progresie indusă de medicamente către diabet versus eficacitatea medicamentului în ceea ce privește rezultatele clinice importante.

Pe lângă anomaliile metabolice care determină criteriile de diagnostic ale MetS, există boli clinice și factori de risc biochimici frecvent asociați cu MetS (de exemplu, boala hepatică grasă nealcoolică, apnee în somn, disfuncție erectilă, albuminurie, hiperuricemie, biomarkeri crescuti ai inflamației de grad scăzut; Caseta 4-1). [68 - 72] Unele dintre aceste comorbidități ar putea crește și mai mult riscul cardiovascular legat de trăsăturile MetS. Prin urmare, căutarea comorbidităților și tratamentul acestora ar trebui să fie o parte esențială a bunei practici clinice.

§ CASETA 4-1 Boli și factori de risc emergenti legați de sindromul metabolic

Ficat gras nonalcoolic

Apneea în somn

Albuminurie

Anomalii sexuale, neuronale și psihologice minore

Depresia socială

Creșterea inflamației subclinice

Disfuncția endotelială

Grosimea intima-media crescută

Trombofilie

În concluzie, datele disponibile în prezent susțin conceptul în evoluție al MetS ca centru al unei rețele complexe de factori de risc cardiovascular care depășește factorii tradiționali de risc cardiovascular. Conceptul oferă o abordare integrată pentru screening, testare diagnostică, prevenire și tratare a bolilor asociate cu MetS în contextul unei strategii de tratament centrate pe pacient pentru a preveni bolile cardiovasculare.

Referințe

1. Kylin ES: Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom, *Zentralblatt für Innere Medizin* 44:1923.
2. Vague J: Gradul de diferențiere masculină a obezităților: un factor care determină predispoziția la diabet, ateroscleroză, gută și boli de calcul uric, *Am J Clin Nutr* 4:20 – 34, 1956.
3. Avagaro P, et al: Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obezity, *Acta diabetol Let* 4:572 – 590, 1967.
4. Hanefeld M, Leonhardt W: Das metabolische syndrome, *Dt Gesundh Wesen* 36:545 – 551, 1981.
5. Alberti KG, Zimmet PZ: Definiția, diagnosticul și clasificarea diabetului zaharat și a complicațiilor acestuia. Partea 1: diagnosticul și clasificarea diabetului zaharat raport provizoriu al unei consultații OMS, *Diabet Med* 15(7):539 – 553, 1998.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR și colab: American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnostic and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute declarație științifică, *Circulation* 112 (17): 2735 – 2752, 2005.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: IDF Epidemiology Task Force Grupul de consens. Sindromul metabolic: o nouă definiție la nivel mondial, *Lancet* 366:1059 – 1062, 2005.
8. Moebus S, Hanisch JU, Aidelsburger P, și colab: Impactul a 4 definiții diferite utilizate pentru evaluarea prevalenței sindromului metabolic în asistența medicală primară: proiectul german de risc metabolic și cardiovascular (GEMCAS), *Cardiovasc Diabetol* 6:22, 2007, 6.
9. Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B și colab.: Comparație a definițiilor sindromului metabolic în relație cu riscul de a dezvolta accident vascular cerebral și boli coronariene în cohortele finlandeze și suedeze, *Stroke* 40(2):337 – 343, 2009.
10. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M: Asociația Americană de Diabet, Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului: Sindromul metabolic: timpul pentru o evaluare critică: declarație comună de la Asociația Americană de Diabet și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului, *Diabetes Care* 28(9):2289 – 2304, 2005.
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al: Armonizarea sindromului metabolic: o declarație interimară comună a Grupului operativ al Federației Internaționale de Diabet pentru Epidemiologie și Prevenire; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Asociația Americană a Inimii; Federația Mondială a Inimii; Societatea Internațională de Aterosclerozã; și Asociația Internațională pentru Studiul Obezității, *Circulație* 120(16):1640 – 1645, 2009.
12. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ: The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations , *Endocrinol Metab Clin North Am* 33:351 – 375, 2004.
13. Wilson PW, Meigs JB: Cardiometabolic risk: a Framingham perspective, *Int J Obes (Lond)* 32 (Suppl 2):17 – 20, 2008.
14. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, et al: Rezistența la insulină, sindromul metabolic și riscul de boală cardiovasculară incidentă: un studiu bazat pe populație, *J Am Coll Cardiol* 49:2112 – 2119, 2007.
15. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome, *Diabetes Care* 24:683 – 689, 2001.
16. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM și colab: sindrom metabolic definit de NCEP, diabet și prevalență a bolii coronariene în rândul participanților NHANES III cu vârsta de 50 de ani și peste, *Diabet* 52(5):1210 – 1214, 2003.
17. Gami AS, Witt BJ, Howard DE și colab.: Sindromul metabolic și riscul de evenimente cardiovasculare incidente și deces: o revizuire sistematică și meta-analiză, *J Am Coll Cardiol* 49:403 – 414, 2007.
18. Wilson PW, D ' Agostino RB, Parise H, et al: Sindromul metabolic ca precursor al bolilor cardiovasculare și al diabetului zaharat de tip 2, *Circulation* 112(20):3066 – 3072, 2005.
19. Hong Y, Jin X, Mo J, și colab.: Sindromul metabolic, grupurile sale preeminente, incidența bolilor coronariene și mortalitatea tuturor cauzelor - rezultate ale analizei prospective pentru studiul Riscul de ateroscleroză în comunități, *J Intern Med* 262:113 – 122, 2007.
20. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al: The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis, *J Am Coll Cardiol* 56(14):1113 – 1132, 2010.
21. Jia WP, Xiang KS, Chen L și colab.: O comparație a aplicării a două definiții de lucru ale sindromului metabolic în populația chineză, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 84(7):534 – 538, 2004.
22. Cameron AJ, Zimmet PZ, Soderberg S și colab.: Sindromul metabolic ca predictor al diabetului zaharat incident în Mauritius, *Diabet Med* 24(12):1460 – 1469, 2007.
23. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG și colab.: Poate sindromul metabolic să prezică în mod util bolile cardiovasculare și diabetul? Date de rezultat din două studii prospective, *Lancet* 371 (9628):1927 – 1935, 2008.
24. Grundy SM: Metabolic syndrome pandemic, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (4):629 – 636, 2008.

25. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Sindromul metabolic - o nouă definiție la nivel mondial. O declarație de consens de la Federația Internațională de Diabet, *Diabet Med* 23(5):469 – 480, 2006.
26. Bornstein SR: Este epidemia mondială de obezitate o caracteristică transmisibilă a globalizării? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116(Suppl 1):S30 – S32, 2008.
27. Feinberg MS, Schwartz R, Tanne D și colab.: Impactul sindromului metabolic asupra rezultatelor clinice ale pacienților diabetici non-diagnosticați clinic cu sindrom coronarian acut, *Am J Cardiol* 99(5):667 – 672, 2007.
28. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, et al: Prevalența și impactul sindromului metabolic asupra rezultatelor spitalicești în infarctul miocardic acut, *Arch Intern Med* 165(10):1192 – 1198, 2005.
29. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L și colab.: Sindromul metabolic și riscul de accident vascular cerebral la bărbații de vârstă mijlocie, *Stroke* 37(3):806 – 811, 2006.
30. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB și colab.: Sindromul metabolic în comparație cu diabetul zaharat de tip 2 ca factor de risc pentru accident vascular cerebral: studiul Framingham Offspring, *Arch Intern Med* 166 (1):106 – 111, 2006.
31. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, et al: The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis, *Arch Intern Med* 170(5):478 – 484, 2010.
32. Sundstro€m J, Arnlo€v J, Stolare K, Lind L: Relații independente de tensiune arterială ale geometriei ventriculare stângi la sindromul metabolic și rezistența la insulină: un studiu bazat pe populație, *Heart* 94 (7): 874 – 878, 2008.
33. Holewijn S, den Heijer M, Swinkels DW și colab.: Sindromul metabolic și trăsăturile sale ca factori de risc pentru ateroscleroza subclinică, *J Clin Endocrinol Metab* 94(8):2893 – 2899, 2009.
34. Pollex RL, Al-Shali KZ, House AA, et al: Relația dintre sindromul metabolic și trăsăturile ecografiei carotide, *Cardiovasc Ultrasound* 4:28, 2006.
35. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC și colab.: Sindromul metabolic amplifică creșterile asociate cu vârsta în grosimea și rigiditatea vasculară, *JAm Coll Cardiol* 43(8):1388 – 1395, 2004.
36. Bruno G, Merletti F, Biggeri A și colab.: Studiu Casale Monferrato: sindromul metabolic ca predictor al mortalității de toate cauzele și cardiovasculare în diabetul de tip 2: Studiul Casale Monferrato, *Diabetes Care* 27:2689 – 2694, 2004.
37. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstro€m J, și colab: Prevalența sindromului metabolic și componentele sale: constatări dintr-un eșantion de populație generală finlandeză și cohorta Studiului de prevenire a diabetului, *Diabetes Care* 27:2135 – 2140, 2004.
38. Hanefeld M, Koehler C, Gallo S, et al: Impactul componentelor individuale ale sindromului metabolic și al diferitelor lor combinații asupra prevalenței bolii vasculare aterosclerotice în diabetul de tip 2: studiul Diabetes in Germany (DIG), *Cardiovasc Diabetol* 6:13, 2007.
39. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al: Prevalența sindromului metabolic și relația sa cu toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară la bărbați și femei europeni nondiabetici, *Arch Intern Med* 164(10):1066 – 1076, 2004.
40. Liu SJ, Guo ZR, Hu XS și colab.: Riscurile pentru diabetul de tip 2 asociate cu sindromul metabolic și interacțiunea dintre glucoza a jeun afectată și alte componente ale sindromului metabolic, studiul din Jiangsu, China, de 5 ani de urmărire, *Diabetes Res Clin Pract* 81 (1): 117 – 123, 2008.
41. Gerstein HC: Disglicemia și riscul cardiovascular în populația generală, *Circulation* 119 (6):773 – 775, 2009.
42. Ning F, Zhang L, Dekker JM și colab: Dezvoltarea bolii coronariene și a accidentului vascular cerebral ischemic în relație cu nivelurile de glucoză din plasmă de 2 ore în intervalul normal, *Cardiovasc Diabetol* 11 (1):76, 2012.
43. Grundy SM: Sindromul metabolic: un factor de risc cardiovascular multiplex, *J Clin Endocrinol Metab* 92:399 – 404, 2007.
44. Reaven GM: Rolul rezistenței la insulină în boala umană (sindromul X): o definiție extinsă, *Annu Rev Med* 44:121 – 131, 1993.
45. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al: The metabolic syndrome, *Endocr Rev* 29:777 – 822, 2008.
46. Dastani Z, Hivert MF, Timpson N, et al: Loci noi pentru nivelurile de adiponectină și influența lor asupra diabetului de tip 2 și a trăsăturilor metabolice: o meta-analiză multietnică a 45.891 de indivizi, *PloS Genet* 8(3):e1002607, 2012.
47. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE: Mecanisme care leagă obezitatea cu bolile cardiovasculare, *Nature* 444:875 – 880, 2006.
48. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al: Dysfunctional adiposity and the risk of prediabet and type 2 diabetes in obeez adults, *JAMA* 308(11):1150 – 1159, 2012.
49. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, și colab.: Sindromul metabolic: prevalența și concluziile factorilor de risc asociat în populația SUA din al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției, 1988 – 1994, *Arch Intern Med* 163:427 – 436, 2003.
50. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al: Dysfunctional adiposity and the risk of prediabet and type 2 diabetes in obeez adults, *JAMA* 308(11):1150 – 1159, 2012.
51. Hotamisligil GS: Inflamație și tulburări metabolice, *Nature* 444:860 – 867, 2006.
52. Ridker PM, Cook NR: Biomarkers for prediction of cardiovascular events, *N Engl J Med* 356 (14):1472 – 1473, 2007.
53. Bouloumié A, Casteilla L, Lafontan M: Limfocite și macrofage ale țesutului adipos în obezitate și rezistență la insulină: factori de producție sau markeri și care este primul? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(7):1211 – 1213, 2008.
54. Du X, Edelstein D, Obici S, et al: Rezistența la insulină reduce prostaciclina sintetaza arterială și activitățile eNOS prin creșterea oxidării acizilor grași endoteliali, *J Clin Invest* 116:1071 – 1080, 2006.
55. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ și colab.: Impactul intoleranței la glucoză și al rezistenței la insulină asupra structurii și funcției cardiace: diferențe legate de sex în studiul Framingham Heart Study, *Circulation* 107:448 – 454, 2003.
56. Suchday S, Chhabra R, Wylie-Rosett J, Almeida M: Măsuri subiective și obiective ale statutului socioeconomic: predictori ai riscului cardiovascular la studenții din Mumbai, India, *Ethn Dis* 18 (2 Suppl 2): S2-235 – S2-237, 2008, primăvară.
57. Stringhini S, Berkman L, Dugravot A și colab.: Statutul socioeconomic, măsurile structurale și funcționale ale sprijinului social și mortalitatea: studiul de cohortă britanic Whitehall II, 1985 – 2009, *Am J Epidemiol* 175(12):1275 – 1283, 2012.
58. Rod NH, Andersen I, Prescott E: Factori de risc psihosocial și spitalizare cu insuficiență cardiacă: un studiu de cohortă prospectiv, *Am J Epidemiol* 174(6):672 – 680, 2011.
59. Prescott E, Godtfredsen N, Osler M, et al: Gradientul social în sindromul metabolic neexplicat de factori psihosociali și comportamentali: dovezi din Copenhagen City Heart Study, *EurJ Cardiovasc Prev Rehabil* 14(3):405 – 412, 2007.
60. Stelmach W, Kaczmarczyk-Cha ł as K, Bielecki W, DrygasW: Cum educația, venitul, controlul asupra vieții și stilul de viață contribuie la factorii de risc pentru bolile cardiovasculare în rândul adulților într-o țară post-comunistă, *Public Health* 119(6):498 – 508, 2005.
61. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R și colab.: Efectul metforminei și intervenția intensivă a stilului de viață asupra sindromului metabolic: studiul randomizat Programul de prevenire a diabetului, *Ann Intern Med* 142(8):611 – 619, 2005.
62. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet, *N Engl J Med* 368(14):1279 – 1290, 2013.
63. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC și colab.: Intervenții farmacologice și de stil de viață pentru a preveni sau a întârzia diabetul de tip 2 la persoanele cu toleranță redusă la glucoză: revizuire sistematică și meta-analiză, *BMJ* 334(7588):299, 2007.
64. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE și colab.: Reducerea incidenței diabetului de tip 2 cu intervenție în stilul de viață sau metformin, *N Engl J Med* 346(6):393 – 403, 2002.
65. Hanefeld M, Karasik A, Koehler C, et al: Sindromul metabolic și trăsăturile sale unice ca factori de risc pentru diabet la persoanele cu toleranță redusă la glucoză: studiul STOP-NIDDM, *Diab Vasc Dis Res* 6 (1): 32 – 37, 2009.
66. Hanefeld M, Pistrosch F, Koehler C, Chiasson JL: Conversia IGT la diabetul zaharat de tip 2 este asociată cu cazuri incidente de hipertensiune arterială: o analiză post-hoc a studiului STOP-NIDDM, *J Hypertens* 30(7):1440 – 1443, 2012.
67. Black HR, Davis B, Barzilay J și colab.: Rezultate metabolice și clinice la indivizii nondiabetici cu sindrom metabolic atribuit clortalidonei, amlodipinei sau lisinoprilului ca tratament inițial pentru hipertensiune arterială: un raport de la Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord: Trial *(* 2333) 360, 2008.
68. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD: Boala ficatului gras non-alcoolic: un factor de risc cardiovascular nou și important? *Eur Heart J* 33(10):1190 – 1200, 2012.
69. Monahan K, Redline S: Rolul apneei obstructive de somn în bolile cardiovasculare, *Curr Opin Cardiol* 26(6):541 – 547, 2011.
70. Cerasola G, Cottone S, Mulè G: Calea progresivă a microalbuminuriei: de la markerul precoce al afectarii renale la un predictor puternic de risc cardiovascular, *J Hypertens* 28 (12): 2357 – 2369, 2010.
71. Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC: Acidul uric ca factor în sindromul metabolic, *Curr Hypertens Rep* 12(2):113 – 119, 2010.
72. Emerging Risk Factors Collaboration: proteina C-reactivă, fibrinogen și predicția bolilor cardiovasculare, *N Engl J Med* 367(14):1310 – 1320, 2012.

5 Intervenții în stilul de viață pentru prevenirea diabetului zaharat de tip 2

Peter EH Schwarz, Colin J. Greaves, Thomas Yates și Melanie J. Davies

EPIDEMIA GLOBALĂ DE TIP 2 DIABETUL: O PREZENTARE GENERALĂ, 44
DOVEZI PENTRU TIPUL DURABIL 2 PREVENIREA DIABETULUI, 45
ELEMENTELE DIABETULUI DE TIP 2 PREVENIRE, 46
Identificarea persoanelor expuse riscului, 46
Activitate fizică, 47
Aspecte nutriționale, 48
Intervenția corectă pentru
Persoană în pericol, 48 de ani
RECOMANDĂRI PENTRU PREVENIREA DIABETULUI DE TIP 2
PRACTICA, 50
Conținutul tipului 2
Prevenirea diabetului
Trusa de instrumente, 50
Costul de intervenție și limitat
Resurse, 50
Îmbunătățirea eficacității în prevenirea diabetului de tip 2
Practica, 52
PREVENIREA DIABETULUI IN
MISCALA
ÎN PRACTICĂ, 53
Etapele dezvoltării a
Program de prevenire, 53
Realizarea dezvoltării unei prevenirii naționale a diabetului
Program, 55
REZUMAT, 55
MULȚUMIRI, 55
REFERINȚE, 55

În ultimele decenii, lumea a cunoscut o creștere semnificativă a numărului de pacienți cu diabet zaharat, în primul rând diabet zaharat de tip 2 (T2DM). [1] Paralel cu aceasta, creșterea este în mare parte atribuită unei frecvențe semnificativ mai mari a diagnosticului de diabet la grupa de vârstă sub 60 de ani, dar și sub 35 de ani. Povara economică în creștere în structurile socioeconomice complexe devine evidentă. Se preconizează că dezvoltarea epidemiei de diabet zaharat va avea un impact semnificativ asupra creșterii economice globale. [2] Situația necesită abordări fundamental diferite față de sistemele naționale de îngrijire a sănătății, în funcție de structurile naționale de asistență medicală și de mijloacele lor medicale, de mediu, sociale și economice. Pentru a răspunde rapid într-un mod coordonat la amenințarea pentru sănătate a diabetului zaharat și a comorbidităților asociate acestuia, este necesar să se planifice și să se acorde prioritate sistemelor standardizate de înaltă calitate pentru prevenirea și îngrijirea diabetului. Acest lucru ar implica în mod ideal dezvoltarea unui program național de diabet, cu obiective, procese și responsabilități clar definite, care oferă prevenirea și îngrijirea diabetului la scară largă, ca parte a sistemului de management al îngrijirii cronice.

La reuniunea la nivel înalt a Națiunilor Unite privind bolile netransmisibile din septembrie 2011, la New York, miniștrii sănătății au solicitat cooperare internațională și decizii de politică privind diabetul, în conformitate cu contextul actual al globalizării problemelor de sănătate. [5] În toate țările , a existat un consens că trebuie dezvoltate și implementate programe naționale de prevenire și control al bolilor cronice și că trebuie stabilite strategii de monitorizare a progresului în implementare. În aprilie 2012, European Diabetes Leadership Forum [6] a avut loc, pentru a discuta dezvoltarea strategiilor la nivel politic, medical și centrat pe pacient pentru îmbunătățirea prevenirii diabetului , depistarea precoce și managementul. Kofi Annan a spus la întâlnire: „Nu există altă opțiune decât să acționăm – nu avem suficienți bani pentru a nu acționa”.

EPIDEMIA GLOBALĂ A DIABETULUI DE TIP 2: O PREZENTARE DE GENERALĂ

În prezent, ne confruntăm cu o creștere epidemică a numărului de persoane cu diabet la nivel mondial. [1,7] Se estimează că 366 de milioane de oameni, care corespund a 8,3% din populația adultă a lumii, suferă astăzi de diabet, dar se preconizează că prevalența va crește la 552 milioane până în 2030, ceea ce corespunde la 9,9% din populația adultă (vezi și Capitolul 1). Această creștere merge mână în mână cu „occidentalizarea” stilului de viață, cu consumul de alimente mai dense energetic și cu scăderea activității fizice. Impulsat de aceasta dezvoltare, diabetul afecteaza tot mai multi tineri.

Aceste schimbări au determinat o creștere uriașă a T2DM - cea mai comună formă de diabet, în special la tineri , în special la vârsta lor de muncă. [8] Povara medicală crește pe măsură ce pacienții cu diabet dezvoltă un număr tot mai mare de comorbidități metabolice și cardiovasculare. Povara economică în creștere în structurile socioeconomice complexe devine evidentă. Continuarea epidemiei de diabet este prezisă, iar Forumul Economic Mondial prevede epidemia ca un dezastru care va continua să se agraveze în viitorul previzibil, cu un impact semnificativ asupra creșterii economice globale, cel puțin similar ca amploare cu recenta criză bancară. [2]

Numărul persoanelor afectate de boli cronice la nivel global necesită o gestionare mai bună a îngrijirii cronice. Programele centrale , inclusiv strategiile de detectare și tratament precoce, precum și investiții în dezvoltarea și implementarea programelor de prevenire, [4] concentrați-vă pe importanța stilului de viață în calea cauzală a progresiei

pentru diabet și reprezintă o oportunitate de a folosi promovarea stilului de viață ca strategie preventivă și linie cheie de apărare împotriva valului în creștere a DZ2.

DOVEZI PENTRU PREVENIREA DURABILĂ A DIABETULUI DE TIP 2

Există acum dovezi consistente din studiile randomizate controlate (RCT) în diverse țări și populații că intervențiile în stilul de viață, care vizează promovarea activității fizice , o dietă sănătoasă și pierderea în greutate, pot reduce cu succes riscul de progresie la T2DM cu 30% până la 60% la cei cu toleranță redusă la glucoză (IGT). IGT este o condiție intermediară între reglarea normală a glucozei și DZ2 și este asociată cu un risc substanțial crescut de progresie la DZ2. [9] În 2001, Studiul finlandez de prevenire a diabetului (DPS) și în 2002 Programul de prevenire a diabetului din SUA (DPP), precum și Da Qing IGT și Studiul de Diabet [10] a demonstrat că modificările stilului de viață axate pe pierderea în greutate, creșterea activității fizice și îmbunătățirea dietei ar putea reduce riscul de progresie la diabet cu aproape 60%. [11] Descoperiri similare au fost observate și în India, [12] Japonia, [13] și China. [10] A existat un efect puternic doză-răspuns pentru persoanele care au adoptat patru sau cinci modificări ale stilului de viață; rata de progresie după 7 ani a fost redusă cu 80% comparativ cu cei care nu au făcut modificări (Fig. 5-1). [14] Există dovezi consistente că anumiți agenți farmaceutici, cum ar fi metformin, un medicament care este eficient pentru scăderea glicemiei la persoanele cu DZ2, pot preveni apariția diabetului în populațiile cu risc ridicat cu 31% la persoanele cu IGT, [12 , 15.] și alți agenți s-au dovedit, de asemenea, a fi eficienți, [16 , 17] dar dovezile sugerează în mod constant că intervențiile în stilul de viață sunt mai eficiente decât intervențiile farmacologice în prevenirea apariției DZ2. [18]

Evaluarea economică a demonstrat eficiența costurilor a prevenției primare a T2DM. [19] Cu toate acestea, în ciuda dovezilor, rămâne îndoielnic dacă aceste programe sunt fezabile la nivel de populație. Prin urmare, provocarea este de a stabili un cadru structural bazat științific pentru gestionarea eficientă a programelor de prevenire la nivel național.

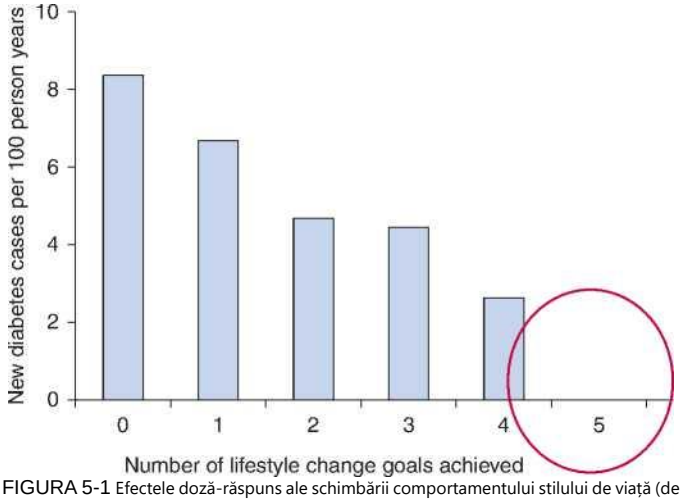


FIGURA 5-1 Efectele doză-răspuns ale schimbării comportamentului stilului de viață (de la 0 la 3 ani) asupra incidenței diabetului zaharat (la o medie de 7 ani) la persoanele cu reglarea deficitară a glucozei (pe baza datelor din DPS [1]). Obiectivele programului au fost (1) nu mai mult de 30% din energia zilnică din grăsimi, (2) nu mai mult de 10% din energie din grăsimi saturate, (3) cel puțin 15 g de fibre la 1000 kcal, (4) cel puțin 30 de minute de activitate fizică moderată pe zi și (4) cel puțin 5% scădere în greutate.

În prezent, dovezile privind reducerea pe termen scurt a riscului de diabet și conversia la T2DM la persoanele cu IGT sunt foarte bune, dar întrebarea majoră rămâne cât de durabil poate fi acest efect. Un raport recent a rezumat efectul pe termen lung al prevenirii T2DM, subliniind o durabilitate semnificativă a efectului dacă intervenția inițială a reușit să realizeze schimbarea stilului de viață. [20] Primul studiu care sugerează un efect durabil a fost Studiul de fezabilitate Malmo € . [21] Acest studiu a testat efectul exercițiilor fizice și al dietei asupra incidenței T2DM în rândul a 161 de bărbați cu IGT. După o perioadă de studiu de 5 ani, 11% dintre bărbații din grupul de intervenție au dezvoltat T2DM, comparativ cu 29% dintre bărbații din grupul de referință care nu doreau să se alăture - intervenției în stilul de viață. După cei 12 ani de urmărire, mortalitatea de orice cauză a fost semnificativ mai mică în fostul grup de intervenție (6,5/1000 față de 14,0/1000 persoane-ani, $P = 0,009$) și a fost similară cu cea la indivizii sănătoși fără nicio tulburare de glucoză. [22]

Studiul Da Qing [10] întreprinse în China au inclus 577 de bărbați și femei cu IGT care au fost randomizați într-un grup de intervenție și un grup de control. Intervențiile au inclus doar dieta, exercițiile fizice singure și o combinație de dietă și exerciții fizice. Intervenția în stilul de viață a fost pentru o perioadă de 6 ani și a dus la incidențe cumulate mai mici de T2DM în toate cele trei grupuri de intervenție (41% până la 46%), comparativ cu grupul de control (68%). Este interesant de observat că participanții la studiu au fost relativ slabi, astfel încât scăderea în greutate a fost relativ mică. În clinicile participante alocate intervenției dietetice, recomandarea a inclus o dietă bogată în carbohidrați (55% până la 65% aport caloric) și moderată în grăsimi (25% până la 30% aport caloric). Acest studiu a indicat că nu numai reducerea greutății corporale este importantă pentru prevenirea T2DM. De asemenea, alte probleme legate de stilul de viață sunt importante, iar greutatea corporală poate fi un indicator rezumativ pentru mai mulți factori de dietă și activitate. [10] Urmărirea de 20 de ani a studiului a arătat o reducere susținută cu 43% a incidenței T2DM în grupul de intervenție în comparație cu participanții de control. [20] Este surprinzător de observat că nu a existat un efect semnificativ în reducerea bolilor cardiovasculare sau a mortalității, ci un efect susținut în reducerea prevalenței bolii microvasculare la pacienții cu diabet. [23] Studiul Da Qing este studiul cu cea mai lungă urmărire. În esență, studiul arată că - intervenția în stilul de viață permite o întârziere semnificativă a conversiei la DZ2 la cei cu risc și, pentru o perioadă de cel puțin 20 de ani, previne semnificativ DZ2. Pentru persoanele care dezvoltă T2DM, intervenția reduce semnificativ dezvoltarea complicațiilor microvasculare. [10 , 23]

DPS a fost un studiu multicentrat realizat între 1993 și 2001 în Finlanda în cinci clinici. [24] Obiectivul principal al studiului a fost testarea efectului intervenției la 3 ani de stil de viață asupra incidenței DZT2 comparativ cu un grup de control; 522 de bărbați și femei au fost recrutați în studiu și alocați în mod aleatoriu într-un grup de control și într-un grup de intervenție. Reducerea incidenței DZT2 a fost de 58% asociată cu o scădere medie a greutății de 4,5 kg în grupul de intervenție față de 1,0 kg în grupul de control ($P < 0,001$) după 1 an, iar rezultate similare s-au menținut după 3 ani. În general, obezitatea viscerală, obiceiurile alimentare și obiceiurile de exerciții fizice s-au îmbunătățit semnificativ și au fost asociate în mod independent cu reducerea riscului de T2DM. [25 , 26] Incidența cumulativă a DZT2 a fost de 11% (interval de încredere 95% [IC] 6%-15%) în grupul de intervenție și de 23% (IC 95% 17%-29%) în grupul de control după 4 ani și astfel riscul de DZT2

a fost redusă cu 58% (P < 0,001) în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control. [27] Analizele ulterioare folosind datele culese pe parcursul urmăririi extinse a studiului au arătat că după un timp de urmărire de 7 ani, s-a susținut o reducere marcată a incidenței cumulate a DZT2 , ajungând la o reducere a riscului de 43%. [14] Ratele de incidență corespunzătoare au fost de 4,6/100 și 7,2/100 persoane-ani între grupul de intervenție și cel de control. Rezultatele de urmărire pe 10 ani ale efectului intervenției stilului de viață în studiul de prevenire a T2DM au inclus mortalitatea totală și riscul cardiovascular și au arătat o reducere semnificativă a mortalității totale, dar, similar cu constatările studiului Da Qing, nici un efect asupra reducerii morbidității cardiovasculare. Este interesant de remarcat faptul că, atunci când grupurile de intervenție și de control DPS împreună au fost comparate cu o cohortă bazată pe populație care includea persoane cu IGT, rapoartele de risc ajustate au fost 0,21 (IC 95% 0,09-0,52) și 0,39 (IC 95% 0,20-0,79) pentru mortalitatea totală și 0,89 (96,7)% și IC 0,89 (96,7) - 0,09-0,52 (95% CI 0,60 1,27) pentru morbiditatea cardiovasculară. Astfel, riscul de deces în rândul participanților DPS a fost semnificativ mai mic decât într-o cohortă IGT bazată pe populație. [20]

DPP a fost un studiu clinic multicentric randomizat din SUA. [28] Acesta a comparat eficacitatea și siguranța a trei intervenții - o intervenție intensivă a stilului de viață, recomandări standard de stil de viață combinate cu metformină și placebo. [20] Obiectivele intervenției dietetice au fost de a obține și de a menține o scădere a greutății cu 7% prin consumul unei diete sănătoase, cu conținut scăzut de calorii, cu conținut scăzut de grăsimi și de a se angaja în activități fizice de intensitate moderată (cum ar fi mersul rapid) timp de 150 min/săptămână sau mai mult. Intervenția intensivă a stilului de viață a redus riscul de T2DM după o urmărire medie de 2,8 ani cu 58%, comparativ cu grupul de control placebo. De asemenea, intervenția în stilul de viață s-a dovedit a fi superioară tratamentului cu metformină, ceea ce a dus la o reducere cu 31% a riscului de incident T2DM comparativ cu placebo. La vizita de 1 an, pierderea medie în greutate a fost de 7 kg (aproximativ 7%). [20] După publicarea principalelor rezultate în 2002, studiul randomizat a fost oprit și participanții au fost invitați să se alăture Studiului privind rezultatele Programului de Prevenire a Diabetului (DPPOS). [29] În timpul urmăririi, tuturor - participanților, indiferent de grupul lor inițial de tratament, li sa oferit consiliere privind stilul de viață. Pe parcursul urmăririi generale de 10 ani (calcul de la randomizare la DPP), incidența T2DM în grupul inițial de intervenție a stilului de viață a fost redusă cu 34% în comparație cu grupul de control. Cu toate acestea, în timpul urmăririi postintervenție, incidența T2DM nu a fost diferită statistic între grupurile de tratament (5,9/100 ani-persoană în fostul grup de intervenție și 5,6/100 în grupul de control placebo), confirmând că intervenția de stil de viață care a fost inițiată în fostul grup de control placebo a avut succes chiar și după câțiva ani de urmărire fără nicio intervenție activă. [20]

ELEMENTELE DE PREVENIRE A DIABETULUI DE TIP 2

Identificarea persoanelor expuse riscului

Întrebarea cine ar trebui vizat pentru reducerea riscului de diabet nu este ușor de răspuns, deoarece efectul unui program de intervenție pentru prevenirea T2DM la vârsta adultă depinde de contextul în care se efectuează intervenția, de eficacitatea - intervenției în abordarea persoanelor cu risc ridicat , de accesibilitate și accesibilitate și de o varietate de variabile suplimentare. [18] Cu toate acestea, principalele considerații atunci când se decide cine ar trebui să fie vizat pentru prevenirea T2DM sunt eficacitatea și accesibilitatea intervențiilor disponibile după identificarea persoanei cu risc ridicat. Screening-ul pentru riscul de diabet nu are sens fără disponibilitatea unui program de intervenție de succes și durabil. [4] Intervențiile pot avea diverse abordări, strategii și concepte. În plus, strategiile de direcționare a persoanelor cu risc ridicat vor varia în mod semnificativ între diferitele setări și diferitele grupuri de populație. Factorii de risc pentru T2DM sunt bine recunoscuți, iar T2DM este adesea precedat de o perioadă de IGT care se caracterizează prin creșterea rezistenței la insulină și disfuncția celulelor beta. [30] Obezitatea viscerală joacă un rol cheie în declanșarea dezvoltării rezistenței la insulină și în creșterea riscului de T2DM. [18] De asemenea, este recunoscut faptul că multe persoane cu DZT2 rămân nediagnosticate și că pacienții cu întârzieri lungi de diagnosticare au adesea complicații semnificative la diagnostic. [31] Acest lucru sugerează că screening-ul combinat atât pentru IGT, cât și pentru T2DM predominant nediagnosticat ar putea fi o opțiune pragmatică. Într-adevăr, datele arată că screening-ul pentru ambele afecțiuni împreună este eficient din punct de vedere al costurilor, în special atunci când stilul de viață și intervențiile farmacologice sunt apoi utilizate pentru a întârzia debutul T2DM la persoanele cu risc ridicat. [32] Screening-ul pentru T2DM și IGT la populațiile cu risc ridicat este acum recomandat de un număr de asociații internaționale de diabet [33 - 35] ; o multitudine de instrumente sunt disponibile pentru a identifica persoanele cu risc crescut de T2DM și există puține dovezi ale vătămării fizice sau psihologice pe termen lung din un astfel de screening. [36]

Consensul (bazat pe abordările de screening utilizate în practică în Statele Unite, Germania, Australia, Finlanda, Regatul Unit și alte țări) [4, 37 - 39] pare să favorizeze o abordare țintită, în etape, primul pas fiind identificarea celor cu risc ridicat, iar al doilea pas fiind confirmarea stării glicemice (fie DDT2, IGT sau normoglicemie). [40] Datele preliminare despre această abordare largă sugerează că este mai rentabil să se utilizeze un instrument de screening neinvaziv ca primă etapă a screening-ului, mai degrabă decât un test de sânge. [41] Scorurile de risc tind să se bazeze pe factori de risc cum ar fi vârsta, sexul, indicele de masă corporală (IMC), etnia, antecedentele familiale de diabet zaharat și utilizarea medicamentelor antihipertensive . S-a demonstrat că scorurile de risc au sensibilitate și specificitate bune pentru identificarea riscului de diabet. [40] De exemplu, scorul finlandez de risc pentru diabet (FINDRISC), chestionarul danez de risc, scorul de risc Cambridge, scorul de risc pentru diabet din Leicester și scorul indian au fost asociate cu o sensibilitate de 76% la 77% și o specificitate de 55% la 72%, cu o valoare predictivă pozitivă variind de la 7% la 77%. [40] Cea mai frecventă abordare folosită este chestionarul FINDRISC, pe care indivizii îl folosesc pentru a-și autoevalua riscul pe baza a șapte întrebări; S-a demonstrat că FINDRISC are o bună validitate în a prezice viitorul diabet pe o perioadă de 10 ani. [42] Este important de menționat că, deși FINDRISC a fost validat pentru utilizare în diferite țări, [43] având în vedere profilul variabil și prevalența factorilor de risc în diferite medii, [30] performanța punctajului nu poate fi generalizată de la o țară la alta. Prin urmare, este important ca scorurile de risc să fie validate în populația în care vor fi aplicate. Cealaltă abordare este utilizarea datelor care sunt disponibile în mod obișnuit pentru medicul generalist (de exemplu, Scorul de risc Cambridge, QDScore, Scorul de risc de practică Leicester). [40]

A doua etapă implică testarea diagnostică. În practică, acesta constă de obicei fie dintr-un test de glucoză a jeun, fie dintr-un

test hemoglobin A1c (HbA1c), deși toleranța orală la glucoză.

poate fi folosită și testarea. O declarație recentă a Comitetului Internațional de Experți al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a susținut că o HbA1c de 6,5% (48 mmol/mol) sau mai mare poate fi acum utilizată pentru a defini T2DM. [44] Cu toate acestea, nu există un consens clar cu privire la modul sau dacă HbA1c ar trebui utilizată pentru a clasifica riscul de diabet sub acest nivel. [45] Asociația Americană de Diabet (ADA) a sugerat că o valoare a HbA1c de 5,7% până la 6,4% indică un risc ridicat de DZT2, în timp ce un comitet internațional de experți a sugerat un interval de 6,0% până la 6,4%. [34, 46] Cel din urmă interval a fost aprobat recent și de Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE) din Regatul Unit, care recomandă acum ca HbA1c să fie utilizat pentru a identifica pe cei cu un risc ridicat de DZ2 și ca pacienții cu o valoare de 6,0% până la 6,4% să fie îndrumați către un program de prevenire a T2DM. [33] Datele prospective din Regatul Unit susțin folosirea a 6,0% până la 6,4% pentru a defini o categorie de risc, deoarece indivizii din acest grup s-au dovedit a avea un risc de viitor T2DM care a fost de două ori mai mare decât la indivizii cu o valoare de 5,5% până la 5,9%. [18] Cu toate acestea, alte date din Germania sugerează că un prag de HbA1c de 5,7% este probabil să aibă cea mai bună sensibilitate și specificitate pentru detectarea riscului viitor de T2DM45 · dar să demonstreze că combinația de HbA1c și concentrația de glucoză plasmatică de 1 oră după o încărcătură orală de glucoză de 75 g în prezicerea riscului viitor de T2DM a fost semnificativ mai bună într-un model multivariabil decât oricare dintre ele singur. Concentrația de glucoză în plasmă la o oră s-a dovedit anterior a fi un predictor puternic al riscului de T2DM [47] precum și alte boli cronice [48] dar are probleme logistice majore. Mai mult, punctul de reducere optim al HbA1c pentru identificarea persoanelor cu risc crescut de diabet este de 5,7% [45] și nu 6,0% așa cum a sugerat inițial Comitetul de experți ADA. [46] Dacă HbA1c care depășește 6,0% ar fi fost utilizată pentru a identifica indivizii cu risc crescut pentru viitor T2DM, doar aproximativ o treime dintre pacienții care au dezvoltat T2DM ar fi fost identificați. Astfel, utilizarea unui punct de reducere a HbA1c de 5,7% împreună cu concentrația de glucoză plasmatică de 1 oră [45] ar identifica multe persoane suplimentare cu risc ridicat care ar putea beneficia de un program de intervenție. [45]

Cel mai eficient mod din punct de vedere al costurilor de a echilibra resursele cu riscul nu a fost încă determinat. Între timp, echilibrul care este realizat poate depinde în mare măsură de considerente pragmatice , în special de constrângeri financiare. [38] Se recunoaște că, împreună cu strategiile de identificare și intervenție pentru cei cu un risc ridicat de apariție a unei afecțiuni cu prevalență pe scară largă, cum ar fi T2DM, este, de asemenea, fundamental să se utilizeze inițiative care vizează schimbarea distribuției factorilor de risc cunoscuți, cum ar fi IMC la adulți sau percentilele IMC în copilărie și circumferința taliei în cadrul populației în ansamblu. [49] Strategiile de prevenire primară la nivel de sănătate publică și strategiile cu risc ridicat trebuie să funcționeze în paralel. [39]

Activitatea fizică

Dovezile la nivel de studiu din studiile clinice controlate epidemiologice, experimentale și randomizate au demonstrat în mod constant că nivelurile de activitate fizică sunt implicate central în reglarea homeostaziei glucozei, independent de alți factori, inclusiv adipozitatea. [50, 51] O creștere modestă a activității de mers pe jos, către niveluri care sunt în concordanță cu recomandările minime, a îmbunătățit semnificativ nivelurile de glucoză la 2 ore după încărcare cu 23 mg/dL pe parcursul a 12 luni la persoanele supraponderale și obeze cu risc ridicat, în ciuda faptului că
absența oricărei modificări semnificative în greutatea corporală sau circumferința taliei. [52] Aceasta poate corespunde cu o reducere mai mare de 60% a riscului de a dezvolta T2DM în decurs de 24 de luni. [53] Aceste constatări au fost în concordanță cu cele din alte studii, [26] dar este necesară replicarea rezultatelor și încercări sunt în curs. Deși promovarea activității fizice este o piatră de temelie a programelor eficiente de prevenire a T2DM, rolul inactivității fizice în a ajuta la identificarea riscului de T2DM este mai puțin clar și mai problematic din mai multe motive. În primul rând, inactivitatea fizică este foarte răspândită în rândul populației generale; s-a demonstrat în mod constant că 50% până la 80% din populația din țările dezvoltate și în curs de dezvoltare nu îndeplinește recomandările minime pentru sănătate. [54] Într-adevăr, atunci când nivelurile de activitate fizică sunt măsurate în mod obiectiv, mai degrabă decât prin auto-raportare subiectivă, aproximativ 95% din populație nu îndeplinește cerințele minime de sănătate, făcând din inactivitate o condiție aproape universală. [54] Prin urmare, definițiile utilizate în mod obișnuit ale inactivității fizice nu oferă un mecanism clar pentru stratificarea riscului de diabet. În al doilea rând, metodele care se bazează pe auto-raportarea de către indivizi a nivelurilor lor de activitate sunt foarte inexacte și nesigure. De exemplu, o măsură auto-raportată a activității fizice, utilizată și validată la nivel internațional, a descris doar 10% din variația nivelurilor măsurate obiectiv prin accelerometrie [55] ; în contrast, măsurile simple ale adipozității, cum ar fi IMC și circumferința taliei, sunt rezonabil de precise la nivel de populație. Din aceste motive, nu s-a dovedit că auto-înregistrarea nivelurilor de (in)activitate fizică adaugă la puterea predictivă a scorurilor de risc de diabet sau că este utilă atunci când este încorporată în alte metode de cuantificare a riscului de diabet. Cu toate acestea, este important ca inactivitatea fizică, ca și în cazul altor variabile ale stilului de viață, să fie luată în -considerare pentru evaluările individuale ale riscului de T2DM. [18]

Pentru a avea succes, programele de intervenție în stilul de viață ar trebui să se concentreze pe tipuri de activitate fizică care sunt acceptabile pentru majoritatea populației. Mersul pe jos s-a dovedit în mod constant a fi cea mai populară alegere de activitate fizică, inclusiv la cei cu risc crescut de DZ2. [26] Într-adevăr, mersul pe jos timp de 150 de minute/săptămână în timpul liber este asociat cu o reducere cu 60% a riscului relativ de T2DM în comparație cu cei care au mers puțin sau deloc în timpul liber. [26] De importanță, mersul pe jos este asociat cu mai puține bariere decât alte forme de activitate fizică la populațiile etnice de culoare și minoritare care locuiesc în țările dezvoltate, cum ar fi asiaticii de Sud. [56]

Purtarea unui pedometru și păstrarea unui jurnal zilnic de pași au fost susținute pe scară largă ca strategii eficiente de autoreglare în promovarea activității ambulatorie crescute, iar utilizarea lor s-a dovedit în mod constant că promovează cu succes creșterea activității fizice. [57] Succesul intervențiilor pedometrului este centrat pe capacitatea pedometrului de a crește gradul de conștientizare a nivelurilor actuale de activitate, de a oferi un feedback obiectiv individului și de a facilita stabilirea clară și simplă a obiectivelor. Pentru a fi eficient, este esențial ca obiectivele pas-pe-zi realiste și personalizate să fie utilizate; obiectivele prea ambițioase pot fi adesea demotivante și pot duce la eșec. Persoanele sedentare (mai puțin de 5000 de pași/zi) ar trebui să urmărească inițial o creștere medie a activității ambulatorie de aproximativ 2000 de pași/zi, desfășurată la o intensitate moderată până la viguroasă, ceea ce este aproximativ echivalent cu o activitate suplimentară de 150 de minute de mers pe săptămână. [58] Alternativ, categoriile de

activitate ambulatorie prezentate în Tabelul 5-1 poate fi folosit pentru a ghida intervențiile în stilul de viață. De exemplu, cei din categoriile sedentare sau inactive ar putea inițial

TABELUL 5-1 Categorii de activitate fizică pe baza pașilor pe zi

CATEGORIE	PASI PE ZI
Sedentar	< 5.000
Scăzut (tipic activității zilnice, excluzând activitatea volitivă)	5.000-7.499
Moderat (probabil să includă echivalentul a aproximativ 30 de minute de activitate fizică de intensitate moderată pe zi)	7.500-9.999
Ridicat (probabil să includă echivalentul a aproximativ 45 de minute de activitate fizică de intensitate moderată)	10.000 12.499
Foarte mare (probabil să includă echivalentul a peste 45 de minute de activitate fizică de intensitate moderată)	> 12.500

Date de la Tudor-Locke și Bassett, 2004. [58]

urmăresc să-și mărească activitatea ambulatorie cu cel puțin 2000 de pași/zi. Cei din categoria moderată ar putea fi încurajați să încerce să intre în categoria înaltă, iar cei care ating categoriile înalte sau foarte înalte ar trebui ajutați să își mențină cel puțin nivelul de activitate. Pentru persoanele care au - obstacole semnificative în calea mersului, cum ar fi probleme articulare, ar trebui încurajate forme alternative de activitate fizică, cum ar fi ciclismul, aerobicul în apă sau înotul.

Aspecte nutriționale

Obezitatea este unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru T2DM, iar tendințele populației în obezitate și T2DM merg în paralel. [59] Fiziopatologia adipozității în ceea ce privește dezvoltarea T2DM nu este pe deplin înțeleasă; cu toate acestea, au fost identificate mai multe mecanisme care pot interacționa. Țesutul adipos, în special țesutul din jurul organelor interne (grăsimea viscerală), este astăzi privit ca un organ endocrin activ care secretă o varietate de adipokine proinflamatorii care acționează atât la nivel local, cât și la nivel sistemic. [60] Cornier și colegii săi au raportat că creșterea masei de țesut adipos duce la modificări ale secreției acestor adipokine, precum și la creșterea turnover-ului acizilor grași liberi, care aduc rezistență la insulină, precursor al tulburărilor metabolice care duc la T2DM. [61]

Chiar dacă cauza de bază a acumulării excesului de grăsime corporală este un dezechilibru între aportul de energie (adică, aportul alimentar) și cheltuieli, factorii care predispun la dezvoltarea excesului de greutate și a obezității sunt multifactoriali și puțin înțeleși. Cu toate acestea, activitatea fizică regulată , aportul alimentar ridicat de fibre și aportul redus de alimente sărace în micronutrienți au fost identificate de OMS ca ținte ale stilului de viață pentru reducerea obezității. [62] În DPS, sa constatat că densitatea energetică alimentară este asociată cu reducerea obținută în greutate, [14] care sprijină recomandarea intuitivă de a crește alimentele cu densitate energetică scăzută, cum ar fi legumele și fructele, pentru a crește sațietatea, reducând în același timp aportul total de energie. O înțelegere sporită a acestor mecanisme va fi utilă pentru stabilirea priorităților țintelor comportamentale pentru viitoarele programe de prevenire.

Recomandări nutriționale

Pentru majoritatea oamenilor, scăderea în greutate este dificil de susținut. Din fericire, studiile de prevenire a T2DM au arătat că schimbarea stilului de viață este eficientă fără o scădere semnificativă a greutății. [10, 12, 52] Un contributor important este activitatea fizică ; cu toate acestea, compoziția dietei pare să fie și ea importantă. Studiile epidemiologice au sugerat că mai mulți factori dietetici pot crește riscul de diabet (de exemplu, aportul de cereale rafinate, carne roșie și procesată și băuturi îndulcite cu zahăr; consum mare de alcool) sau scăderea acestuia (de exemplu, aportul de cereale integrale, legume, leguminoase, nuci, lactate și cafea; consum moderat de alcool), independent de modificarea greutății corporale. [18] Mecanismele sugerate în spatele acestor observații includ îmbunătățirea secreției de insulină și/sau rezistența la insulină ca rezultat al glicemiei și lipidemiei reduse, grăsimile ectopice reduse, inflamația de grad scăzut redusă, modificări ale fosfolipidelor membranei celulare și îmbunătățirea secreției intestinale de peptide. [18]

Pe lângă reducerea în greutate și creșterea activității fizice, DPS finlandez a vizat reducerea aportului total și saturat de grăsimi și creșterea densității fibrelor din dietă. [63] Analizele post-hoc au arătat că reducerea riscului de T2DM a fost în mod clar asociată cu atingerea acestor obiective ale stilului de viață. În studiul DPP din SUA, obiectivele dietetice au fost reducerea aportului de energie (pentru a obține scăderea în greutate) și reducerea grăsimilor totale. [28] Studiile de prevenire a T2DM din China, India și Japonia au vizat reducerea grăsimilor, energiei, alcoolului și carbohidraților rafinați și creșterea fibrelor. [10, 12, 13] Un studiu recent din Spania a arătat că adoptarea unei diete mediteraneene, caracterizată printr-un aport ridicat de legume, fructe, leguminoase, ulei de măsline extravirgin, nuci, pește, cereale integrale și vin roșu, de asemenea, scade în mod remarcabil incidența T2DM64 · fără reducerea greutății corporale.

Prin urmare, o modalitate pragmatică de a preveni T2DM ar fi să se concentreze pe compoziția dietei și pe activitatea fizică. O dietă strictă care accentuează restricția alimentară și evitarea anumitor grupe de alimente (de exemplu, surse de grăsimi sau carbohidrați) și care vizează exclusiv scăderea în greutate poate fi mai eficientă pentru a obține pierderea în greutate pe termen scurt, dar poate să nu fie sustenabilă pe termen lung. [65] Dieta poate varia în funcție de cultura alimentară, disponibilitatea alimentelor și preferințele personale și totuși urmează aceleași principii generale:

• Ar trebui încurajat consumul ridicat de legume și fructe. • Produsele din cereale trebuie să fie în principal nerafinate, cu conținut ridicat de fibre naturale.
• Ar trebui preferate sursele vegetale de grăsimi cu conținut scăzut de grăsimi saturate (cum ar fi uleiul de măsline).
• Ca sursă de proteine, nucile, leguminoasele, produsele lactate și peștele ar trebui să fie favorizate, iar carnea roșie limitată.
• Aportul de alimente foarte procesate (de exemplu, carne procesată, băuturi îndulcite, produse de cofetărie) ar trebui limitat.

Intervenția corectă pentru persoana aflată în pericol

Sprijinirea schimbării comportamentului

După cum s-a descris mai devreme, par să existe mai multe căi

posibile către prevenirea diabetului nonfarmacologic, dar un factor comun este nevoia de a sprijini schimbări susținute în comportamentele stilului de viață. Cu toate acestea, realizarea în mod fiabil a schimbărilor necesare este o provocare. Ambele programe de intervenție clinică [66] iar programele de prevenire a diabetului din „lumea reală” demonstrează variații mari în capacitatea lor de a pierde în greutate sau de a modifica activitatea fizică. [18] Prin urmare, este important să se poată caracteriza componentele intervențiilor în stilul de viață care sunt asociate în mod fiabil cu o eficacitate crescută (Fig. 5-2). Numai înțelegând ceea ce face intervențiile eficiente, putem proiecta programe de prevenire a diabetului care vor oferi beneficiile așteptate și vor optimiza rentabilitatea în programe de prevenire scalabile, din lumea reală.

O analiză recentă a recenziilor a examinat în mod sistematic privind cele mai bune strategii de sprijinire a schimbării

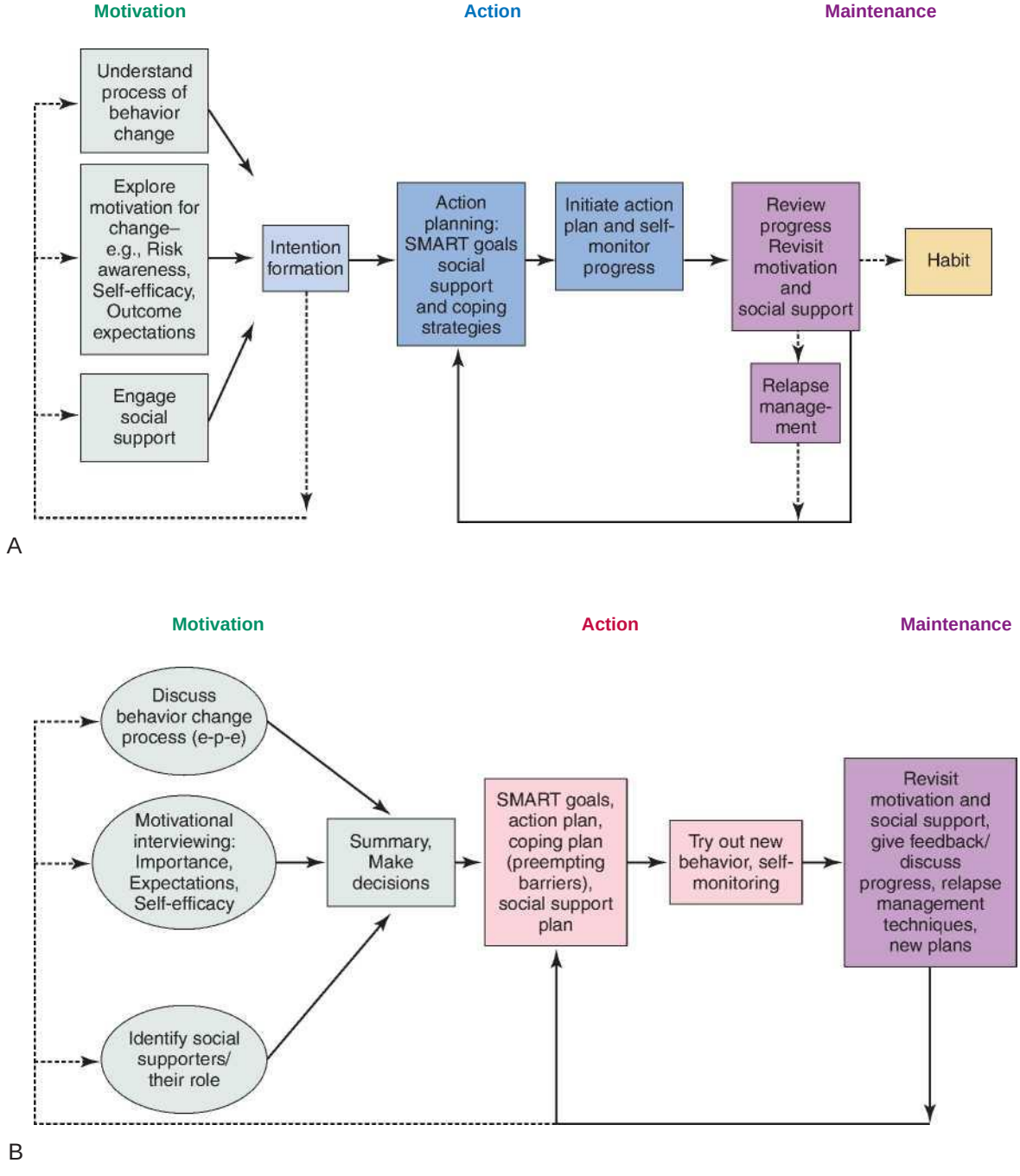

Motivation
Action
Maintenance
Understand process of behavior change
Explore motivation for change– e.g., Risk awareness, Self-efficacy, Outcome expectations
Engage social support
Intention formation
Action planning: SMART goals social support and coping strategies
Initiate action plan and self-monitor progress
Review progress Revisit motivation and social support
Habit
Relapse manage-ment
A
Motivation
Action
Maintenance
Discuss behavior change process (e-p-e)
Motivational interviewing: Importance, Expectations, Self-efficacy
Identify social supporters/ their role
Summary, Make decisions
SMART goals, action plan, coping plan (preempting barriers), social support plan
Try out new behavior, self-monitoring
Revisit motivation and social support, give feedback/ discuss progress, relapse management techniques, new plans
B

FIGURE 5-2 Behavior change model and behavior change techniques based on SMART goals: Specific, Measurable, Achievable, Relevant, Time related.[66] e-p-e = elicit-provide-elicit (a technique for patient-centered information exchange).

o gamă largă de dovezi din recenziile existente de înaltă calitate ale RCT ale intervențiilor pentru a sprijini schimbările în dietă și/sau activitate fizică la persoanele cu risc crescut de a dezvolta T2DM. [67] Pe baza notării a 129 de analize care au corelat caracteristicile intervenției cu eficacitatea, au fost elaborate recomandări bazate pe dovezi. Aceste recomandări sunt în linii mari în concordanță cu alte linii directoare internaționale recente pentru sprijinirea schimbării stilului de viață la persoanele cu - risc cardiovascular crescut cu T2DM [68] si obezitatea. [69]

Aplicarea acestor recomandări poate ajuta la ghidarea selecției componentelor de intervenție într-un mod care maximizează eficacitatea probabilă a programelor de prevenire a diabetului. Cu toate acestea, este de remarcat faptul că baza de dovezi

comportamentului este departe de a fi completă. Persoanele cu risc ridicat de T2DM din medii și culturi diferite pot răspunde la o serie de strategii diferite care modifică procesele cognitive, sociale și emoționale care stau la baza comportamentului lor de viață . Există, de asemenea, o serie de moduri posibile de intervenție dincolo de interacțiunea persuasivă față în față, inclusiv modificarea mediului fizic și modificări ale prețurilor la alimente sau ale reglementării și impozitării. Prin urmare, pot exista oportunități considerabile de a crește în continuare eficiența și rentabilitatea programelor de sprijinire a schimbării comportamentului stilului de viață (a se vedea și Capitolul 12).

De asemenea, este necesară o atenție considerabilă pentru a aborda problema menținerii modificărilor stilului de viață. Urmărirea pe termen lung a

intervențiile de scădere în greutate arată un model clar de recăpătare în greutate pe parcursul a 5 până la 10 ani, chiar și în studiile de cercetare de succes privind prevenirea diabetului. [29, 65] Este posibil ca atunci când scăderea în greutate se realizează prin modificări ale dietei sau ale activității fizice care sunt dificile pentru oameni să adere sau de care nu le plac, aceste schimbări nu vor fi sustenabile pe termen lung. Date recente dintr-o meta-analiză a mai multor studii de cohortă pe termen lung indică faptul că un dezechilibru energetic obișnuit cu un exces de numai 50 până la 100 kcal/zi pare suficient pentru a provoca creșterea treptată în greutate observată la majoritatea adulților. În consecință, „schimbările modeste și susținute ale stilului de viață ar putea atenua sau inversa un astfel de dezechilibru energetic". Prin urmare, promovarea unei serii de mici schimbări cu care oamenii pot trăi cu ușurință, mai degrabă decât schimbări dramatice în dietă sau activitate, poate fi o strategie care merită investigată în continuare.

RECOMANDĂRI PENTRU PRACTICA DE PREVENIRE A DIABETULUI DE TIP 2

Uniunea Europeană a sprijinit proiectul IMAGE (Development and Implementation of a European Guideline and Training Standards for Diabetes Prevention), o inițiativă multiprofesională de dezvoltare a recomandărilor de practică pentru practica de prevenire a diabetului. [18] Peste 100 de experți în acest domeniu au lucrat timp de 2,5 ani pentru a pregăti un ghid bazat pe dovezi pentru prevenirea T2DM, [37] un set de instrumente pentru practica de prevenire a diabetului zaharat, [38] un ghid pentru evaluarea și managementul calității în prevenirea T2DM, [70] și un curriculum european de formare pentru managerii de prevenire. [71]

Rezultatul major al proiectului IMAGE - relevant pentru - practica de prevenire - este ghidul practic de prevenire a diabetului zaharat numit „Setul de instrumente pentru prevenirea diabetului de tip 2". Acest set de instrumente este dezvoltat pentru toți profesioniștii implicați în prevenirea diabetului: cei care lucrează în serviciile de asistență medicală primară , medici, experți în activitate fizică, dieteticieni, asistente și profesori, dar și părți interesate și politicieni. Setul de instrumente condensează esența a ceea ce este necesar pentru a construi managementul unui program de prevenire a diabetului, cu aspecte financiare, legate de intervenție și de asigurare a calității și se referă la cele mai recente dovezi în prevenirea diabetului . Nucleul setului de instrumente descrie elementele unui program de intervenție eficient în stilul de viață și oferă obiectivele de bază ale stilurilor de viață (comportament, activitate fizică și dietă) și se termină cu o privire de ansamblu asupra modului de evaluare a programelor de intervenție și a modului de stabilire a asigurării calității. Acesta oferă câteva recomandări care pot ajuta la planificarea și punerea în aplicare a programelor de prevenire a T2DM la nivel mondial. [4, 20, 72]

Setul de instrumente oferă un echilibru bun între informații clare și precise și îndrumări practice; nu se dorește totuși a fi o sursă cuprinzătoare de informații. În mod specific, instrucțiuni detaliate despre cum să obțineți și să mențineți reducerea greutății, care este una dintre principalele probleme în prevenirea T2DM, nu sunt oferite deoarece ghidurile locale și naționale, precum și alte surse de informații sunt disponibile în altă parte. În plus, se presupune că membrii personalului de intervenție au cunoștințe de bază despre, de exemplu, dieta și activitatea fizică și efectele acestora asupra sănătății și despre sprijinirea schimbării comportamentului. În cele din urmă, setul de instrumente nu este conceput pentru a fi utilizat pentru a furniza materiale de intervenție care să fie livrate direct celor care participă la intervențiile de prevenire, deși conține câteva exemple de fișe de informații și materiale care ar putea fi utilizate cu participanții.

Conținutul setului de instrumente pentru prevenirea diabetului de tip 2

Setul de instrumente începe cu un rezumat care include argumentele pentru prevenirea T2DM. [38] Este urmat de un capitol care reprezintă contextul (prevalența T2DM, factori de risc , consecințe, dovezi ale prevenției cu succes) și care oferă instrucțiuni despre planificarea și dezvoltarea programelor de prevenire și identificarea și recrutarea participanților cu risc crescut de T2DM. Unul dintre elementele de bază ale setului de instrumente este descrierea a ceea ce trebuie să faceți și cum să o faceți. Schimbarea comportamentului este un proces care necesită atenție individuală și comunicare eficientă pentru a obține motivație, auto-monitorizare, sprijin susținut și alte intervenții pentru prevenirea și gestionarea recăderilor (vezi Fig. 5-2). Această secțiune include un model de intervenție care include împuternicire și mesaje centrate pe pacient. Este urmată de mesaje cheie privind comportamentele (activitatea fizică și dieta) care sunt importante în prevenirea DZT2 (Tabelele 5-2) . și 5-3 și Caseta 5-1) și sfaturi practice pentru consilierea centrată pe pacient. Accentul se pune pe schimbările durabile ale stilului de viață pe termen lung.

un scurt ghid pentru evaluare și asigurare a calității cu referire la indicatorii de calitate și de rezultat. Această secțiune este urmată de o luare în considerare a posibilelor riscuri și efecte adverse. Textul principal al setului de instrumente IMAGE se încheie cu o declarație pozitivă de misiune, subliniind ceea ce se poate realiza dacă lucrăm împreună. Anexele oferă cititorului un set de instrumente ușor de utilizat, inclusiv o listă de verificare pentru dezvoltarea programelor de prevenție, șabloane pentru stabilirea obiectivelor și pentru jurnalele de alimentație și activitate fizică, un exemplu de chestionar de evaluare a riscurilor (chestionarul FINDRISC) și un șablon pentru evaluare și colectarea datelor de asigurare a calității. [38]

Costul intervenției și resursele limitate

Există în mod clar o tensiune între recomandarea bazată pe dovezi pentru maximizarea intensității intervenției (numărul sau frecvența contactelor) și disponibilitatea practică a resurselor (personal instruit corespunzător și finanțare) pentru prevenirea diabetului. Cu toate acestea, această tensiune ar putea fi redusă în mai multe moduri. Acestea includ următoarele:

- *Utilizarea intervențiilor de grup.* Există câteva exemple bune de intervenții de grup care produc niveluri de pierdere în greutate similare cu cele din studiile mari de prevenire a diabetului, cel puțin pe termen scurt. [73 , 74] Intervenția pe bază de grup costă, de asemenea, mai puțin decât intervenția individuală.
- *Reducerea costurilor cu personalul.* Intervențiile în stilul de viață pot fi efectuate cu succes de o gamă largă de personal, inclusiv medici, asistente medicale, dieteticieni și nutriționiști, specialiști în exerciții fizice și persoane care nu sunt profesioniști. [67] Este nevoie de mai multe cercetări pentru a defini gama de abilități personale și tipul de pregătire necesare pentru a menține eficacitatea programului. [71]
- *Aplicarea abordărilor auto-livrate și bazate pe Internet.* Acest tip de intervenție ar putea oferi o soluție cu costuri reduse pentru un subgrup considerabil al populației și poate fi un supliment util pentru programele față în față. Având în vedere succesul unor astfel de abordări de sprijinire a renunțării la fumat [75] și recuperarea din depresie, [76] teoretic ar trebui să fie posibilă utilizarea lor pentru a sprijini schimbările în alimentație și activitate fizică. Deși o serie de programe sunt în curs de evaluare, sunt încă necesare dovezi mai solide privind eficacitatea înainte ca această abordare să poată fi aprobată.

TABELUL 5-2 Recomandările FITT: Orientări generale pentru persoanele cu fitness moderată [38]

PRINCIPIUL FITT		ANTRENAMENTE DE ANDURANȚĂ AEROBĂ	ANTRENAMENTUL DE REZISTENȚĂ
Frecvență	Cât de des	3 x /săptămână (minimum) Interval maxim de 2 zile între sesiunile de antrenament	2-3 x /săptămână
Intensitate	Ce greu	(a) Ușoară spre moderată (40%-60% V O2 max/50%-70% HRmax) (de exemplu, mers rapid - 5-6 km/h) Frecvența respiratorie ușor crescută (b) Viguros (de exemplu, jogging - 8-10 km/h) Creșterea ritmului de respirație și transpirație	Ușoară până la moderată (ușoară oboseală musculară)
Timp	Cât timp	(a) Ușoară spre moderată 45-60 min (total > 150 min/săptămână) (b) Viguros 30-40 min (total > 90 min/săptămână)	Una până la trei seturi de 8-15 repetări pentru fiecare exercițiu
Tip	Ce fel	Plimbare, jogging, ciclism, înot, drumeții, schi	Aproximativ opt exerciții de forță diferite care folosesc mușchii majori ai corpului (de exemplu, cu aparate de fitness, benzi de rezistență sau doar cu propria greutate corporală)

HRmax = Frecvența cardiacă maximă, așa cum este evaluată printr-un test de stres cardiac (sau similar); V O 2 max = rata maximă de consum de oxigen măsurată în timpul testării de efort incremental.

TABELUL 5-3 Principiul EAT CLEVER — Sfaturi practice scurte pentru consilieri care trebuie aplicate în cadrul recomandărilor alimentare naționale [38]

	MĂNANCĂ INTELIGENT
Estimarea modelului alimentar în comparație cu recomandările	Folosiți jurnalul alimentar sau interviul pentru a ajuta pacientul să devină conștient de modelul său alimentar și de consumul de alimente. Comparați aportul alimentar cu recomandările. Luați în considerare nevoile speciale, resursele și disponibilitatea de a schimba obiceiurile alimentare.
Obiective pe termen lung și scurt	Discutați atât obiectivele pe termen scurt, cât și pe termen lung: Ce este dispus și capabil pacientul dvs. să facă în acest moment? Ajutați la stabilirea unor obiective practice și realizabile și continuați cu pași mici. Faceți un plan cu pacientul
Instrumente, îndrumări și asistență	Ce tipuri de instrumente, îndrumări, sprijin sau abilități sunt necesare și disponibile? Implicarea familiei și a prietenilor și participarea la consilierea de grup merită luată în considerare.
Compoziția dietei	O dietă bogată în zahăr și alți carbohidrați rafinați și cu conținut scăzut de fibre sau bogată în grăsimi saturate și trans poate crește riscul de diabet și alte tulburări asociate. Cerealele integrale și cantitățile moderate de cafea și alcool pot reduce riscul. Încurajați utilizarea ierburilor și condimentelor pentru a reduce sare. Consultați recomandările naționale de nutriție, dar luați în considerare cerințele speciale ale persoanelor cu risc crescut de diabet, cum ar fi îmbunătățirea componentelor sindromului metabolic. Luați în considerare orice boală suplimentară pe care o poate avea pacientul.
Stil de viață pentru toată viața	Dieta este influențată de cultură; religie; aspecte etice, fiziologice, psihologice, sociale și economice; disponibilitatea produselor alimentare; și gusturile și antipatiile individuale. Ajutați pacientul să-și găsească propriul mod de viață sănătos. Schimbarea stilului de viață este un proces și recăderile fac parte din el. Ajutați-vă pacientul să învețe din aceste
Energie	Aportul excesiv de energie determină creșterea în greutate. Dacă pacientul este supraponderal, faceți cu ea un plan pentru a sprijini pierderea treptată în greutate (pas cu pas). Concentrați-vă pe înlocuirea alimentelor cu conținut ridicat de grăsimi saturate și/sau carbohidrați rafinați cu produse cu conținut mai scăzut de energie. Câte mese și gustări, băuturi și alcool incluse, are el sau ea în timpul unei zile și al nopții? O anumită regularitate în planul zilnic de masă ajută la controlul
Varietate	Subliniați varietatea în loc de restricție. O dietă care promovează sănătatea oferă satietate și plăcere, precum și nutrienți protectori. Încurajați pacienții să încerce alimente noi. Dați sfaturi despre cum să citiți etichetele produselor alimentare. Acest lucru vă poate ajuta pacientul să se simtă mai încrezător și să-și extindă alegerile alimentare sănătoase.
Evaluare	Evaluarea și automonitorizarea ajută la realizarea și menținerea noilor obiceiuri alimentare. Greutatea corporală și/sau circumferința taliei trebuie măsurate în mod regulat. Încurajați-vă pacientul să folosească un jurnal alimentar sau alte metode pentru a monitoriza obiceiurile alimentare: numărul de mese și gustări, cantitățile anumitor alimente, cum ar fi legume, cereale integrale, zahăr, băuturi alcoolice, ulei și/sau grăsimi vegetale și așa mai departe.
Managementul riscurilor	Îndrumarea alimentară trebuie să se bazeze pe dovezi din științe nutriționale și comportamentale. Concentrați-vă pe imaginea de ansamblu: Schimbarea unui aspect al dietei afectează multe altele. Restricțiile stricte și „ dieta accidentală ” pot duce la o dietă nesănătoasă și pot provoca daune pe termen lung, precum și prejudicii psihologice și sociale. O echipă multidisciplinară, care include un dietetic și un psiholog, poate oferi sprijin esențial pentru a evita aceste riscuri.

- *Dezvoltarea de recomandări standardizate pentru practica de prevenire a diabetului zaharat.* [37,38] Aplicarea recomandărilor privind sprijinirea schimbării comportamentului ar trebui să sporească eficiența programelor de intervenție în stilul de viață.
- *Dezvăluirea beneficiilor economice ale prevenirii diabetului.* [77] Modelarea economică indică faptul că intervențiile de prevenire a diabetului pe bază de grup în Statele Unite ar face-o oferă o rentabilitate a investiției într-un interval de timp de 3 ani. Acest lucru a dus la eliberarea de resurse semnificative în Statele Unite ale organizațiilor guvernamentale și de întreținere a sănătății.
- *Profitând de expertiză.* Pentru a furniza programe de prevenire la scară largă, trebuie să identificăm un număr suficient de oameni cu experiență și experiență

CASETA 5-1 Nutriție și îndrumări dietetice pentru Prevenirea susținută a diabetului [38]

GOALS FOR FOOD INTAKE	OBIECTIVE PENTRU APORTUL DE NUTRIENTI PE TERMEN LUNG
• Consumul de fructe, legume și leguminoase din abundență (> 500 g sau cinci porții pe zi)	• Energy intake balanced with physical activity levels to achieve or maintain healthy body weight
• Alegerea cerealelor integrale în toate produsele cerealiere	• Total fat 25 to 35 E%* (60 to 80 g/day with 2000 kcal daily intake level), of which saturated or trans fat is 10 E% or less
• Limitarea zahărului la < 50 g/zi, inclusiv zahărul din alimente și băuturi	• Dietary fiber 25 to 35 g/day
• Consumul de ulei vegetal și/sau margarine moi și/sau nuci ca sursă principală de grăsime	• Salt (NaCl) <6 g/day
• Limitarea untului, a altor grăsimi saturate și a grăsimilor parțial hidrogenate	• Alcohol <5 E%*
• Alegerea laptelui și a produselor din carne cu conținut scăzut de grăsimi	
• Consumul de pește în mod regulat (> 2 ori pe săptămână)	
• Consumul moderat de băuturi alcoolice (< 2 băuturi/zi pentru bărbați și < 1 băutură/zi pentru femei) dacă este deloc	
• Alte obiective în funcție de nevoile individuale (de exemplu, greutatea corporală, boli, medicamente, vârstă)	

*E% = Proporția energiei totale.

proiectați și livrați-le. Investiția în formare de înaltă calitate ar părea a fi esențială pentru implementarea programelor de succes. [71]

- *Maximizarea absorbției atât a screening-ului, cât și a intervenției.* Sunt necesare cercetări suplimentare în acest domeniu, dar acest lucru poate necesita abordări multimedia, implicarea mai multor sectoare (sănătate publică, sectorul voluntar, programe comerciale și la locul de muncă, asistență medicală și asistență socială) și utilizarea tehnicilor de marketing social pentru a direcționa mesajele către subgrupuri adecvate de populație.
- *Asigurarea sustenabilității finanțării și sprijinului atât în domeniul asistenței medicale, cât și în cel politic.* Acest lucru va necesita o concentrare susținută și dorința de a investi în asistența medicală preventivă. Summitul Națiunilor Unite privind bolile netransmisibile a contribuit la prezentarea unei oportunitati de a stabili mai ferm și mai durabil prevenirea diabetului pe agenda globală de sănătate. [78]
- *Dezvoltarea sistemelor de management al calitatii. Sunt necesare sisteme* de management al calității pentru a asigura o evaluare și monitorizare continuă a eficacității programelor de prevenire. [70]

Îmbunătățirea eficienței în practica de prevenire a diabetului zaharat de tip 2

Una dintre provocările în dezvoltarea programelor de intervenție pentru prevenirea diabetului este de a găsi intervenția potrivită care are cea mai mare probabilitate de a avea succes la persoana cu risc crescut de T2DM. Acest lucru variază puternic între diferite persoane. În practica de astăzi, ar trebui să ne propunem să folosim programe de intervenție standardizate și structurate pe care le aplicăm tuturor persoanelor cu risc pe care le-am identificat într-un plan de prevenire. Prin această abordare, acceptăm că uneori doar 20% dintre oameni obțin cel mai mare efect și că la 80% dintre oameni programul poate fi mai puțin eficient. [79] Este posibilă creșterea probabilității de succes prin dezvoltarea de programe de intervenție care urmează un model de schimbare a comportamentului. Un astfel de model a fost dezvoltat în cadrul proiectului IMAGE, în care pacienții sunt văzuți ca fiind în trei etape [37, 66]: • Etapa motivației

- Etapa acțiunii
- Etapa de întreținere

Dezvoltarea programelor de intervenție după acest model de schimbare a comportamentului poate genera o eficacitate mai mare datorită creșterii flexibilității în execuția programului (vezi și Capitolul 12). Punctul cheie în proiectul IMAGE a fost că modelul de schimbare a comportamentului a fost însoțit de o colecție de tehnici comportamentale pentru susținerea - schimbărilor stilului de viață (vezi Fig. 5-2). Instrumente și tehnici specifice pentru fiecare etapă a modelului de schimbare a comportamentului au fost obținute din peste 300 de studii [66] și dovedit a fi eficient. Managerul de prevenire poate alege tehnicile necesare intervenției în mai multe etape. Utilizarea tehnicilor permite o implementare mult mai pe scară largă a unui plan de intervenție și poate fi la un pas de a se concentra doar pe concepte de intervenție structurate și standardizate, permițând un grad mai mare de flexibilitate managerului de intervenție și concentrându-se mai mult pe nevoile și preferințele individuale.

Acest model de schimbare a comportamentului a fost apoi dezvoltat în continuare de un grup de lucru derivat din proiectul IMAGE. [18, 66] Practica zilnică în efectuarea intervenției arată că chiar și planificarea intervenției, concentrându-se pe modelul de schimbare a comportamentului, ratează un efect asupra unui număr mare de persoane care primesc intervenția. Una dintre dificultăți este asociată cu utilizarea programelor standardizate care urmează un curriculum standardizat. În plus, dificultățile apar și din faptul că majoritatea programelor de intervenție nu includ preferințe și interese diferite ale persoanelor care primesc intervenția. Aceasta este urmată de diferite stadii de morbiditate [81] care definesc, de asemenea, preferințe și interese diferite care pot constitui o barieră în calea efectului unui program dacă cineva cu risc foarte scăzut stă împreună într-un grup de intervenție cu cineva care are un risc foarte mare și preferințe și interese diferite. Pe baza acestui context, dezvoltarea ulterioară a programelor de intervenție trebuie să țină cont de aceste informații pentru a elabora o evaluare care să identifice cele mai potrivite caracteristici de intervenție pentru o persoană expusă riscului.

Managerii de prevenire

În cadrul proiectului IMAGE, a fost elaborat și un curriculum pentru formarea managerilor de prevenire. [71] Scopul a fost de a dezvolta obiective europene comune de învățare, metode de predare și conținuturi, precum și materiale didactice pentru formarea profesioniștilor din domeniul sănătății care doresc să efectueze intervenții în stilul de viață pentru prevenirea T2DM (Prevenire).

Managerii T2DM). Cu acest curriculum, pentru prima dată, formarea standardizată de ultimă generație pentru profesioniștii din domeniul sănătății interesați să ofere intervenție preventivă poate fi efectuată la nivel european într-un mod comparabil și consecvent. Acest lucru este deosebit de util, deoarece o metodă standardizată de instruire a formatorilor pentru prevenirea T2DM poate, de asemenea, pilota aceleași strategii pentru prevenirea altor boli cronice. Toate materialele necesare formării unui manager de prevenire sunt disponibile gratuit la www.virtualpreventioncenter.com . Instituțiile naționale, cum ar fi universitățile sau asociațiile interesate de formarea profesioniștilor din domeniul sănătății eligibili, sunt încurajate să descarce materialele didactice specifice și să urmeze curriculumul pentru formarea managerilor de prevenire.

Ideea din spatele curriculum-ului pentru formarea managerilor de prevenire a diabetului a fost de a dezvolta un curriculum de formare standardizat pentru persoanele care provin din diferite discipline profesionale care doresc împreună să livreze intervenții coordonate pentru prevenirea T2DM. În prezent, 11 țări europene și peste 20 de țări extra-europene au început să formeze manageri de prevenire urmând curriculum-ul IMAGE.

MUTAREA PREVENIREA DIABETULUI ÎN PRACTICA

Un pas provocator este de a traduce rezultatele cercetării în programe de prevenire a diabetului la nivel național sau regional, care traduc rezultatele cercetării în medii de îngrijire a sănătății din viața reală. Finlanda a condus drumul cu FIN-D2D, o implementare la scară largă care acoperă un sfert din populația finlandeză. [82] Un alt reper a fost abundența de studii de implementare publicate, inclusiv Good Aging in Lahti Region (GOAL) și Programul Saxon de Prevenire a Diabetului în Europa, [83] Proiectul de prevenire a diabetului din Greater Green Triangle din Australia, programul Walking away from Type 2 Diabetes din Regatul Unit, [81,84] și programe în India, Napolis, Pittsburgh și Montana în Statele Unite. [4,85] O mare provocare va fi extinderea de la aceste teste de punere în aplicare la programe regionale și naționale considerabile.

Este nevoie de sprijin politic, iar acest lucru necesită elaborarea unui plan de acțiune național sau internațional pentru prevenirea diabetului, care necesită implicarea unui număr de părți interesate la nivel guvernamental și neguvernamental. În plus, este necesară prezentarea dovezilor în domeniul prevenirii diabetului la nivel științific și practic, precum și pregătirea persoanelor pentru a furniza intervenții preventive .

Etape în elaborarea unui program de prevenire

Știința de bază în prevenirea diabetului

Explorarea fiziologiei moleculare a prevenirii T2DM este cheia atât pentru înțelegerea mecanismelor patobiologice de prevenire a diabetului, cât și pentru dezvoltarea programelor de intervenție direcționate cu rezultate îmbunătățite. Dovezile tot mai mari sugerează că rezistența la insulină la o persoană normoglicemică este procesorul cheie al dezvoltării riscului de T2DM (vezi și Capitolul 2). [30] Rolul masei de grăsime viscerală și al obezității viscerale pare să fie un declanșator cheie pentru dezvoltarea rezistenței la insulină (vezi și Capitolul 6). [87] Profilul adipokinei secretate de grăsime viscerală influențează direct procesele inflamatorii și dezvoltarea rezistenței la insulină, care apoi influențează direct riscul de diabet. [88] În plus,

Creșterea nivelurilor de insulină și proinsulină circulantă par a fi un factor major în declanșarea dezvoltării T2DM și a bolilor cardiovasculare și a morbidității cardiovasculare ulterioare . Înțelegerea acestor mecanisme fiziopatologice va face necesară explorarea bazei genetice a reglării rezistenței la insulină și înțelegerea obezității viscerale și a fiziopatologiei combinate din spatele acesteia. Dovezile actuale din studiile de asociere la nivelul genomului explică o mică parte din patofiziologia T2DM (vezi și capitolul 2). [89,90] Cu toate acestea, investigațiile actuale sugerează că există o legătură între susceptibilitatea genetică și rezultatul intervențiilor preventive. [91,92] În plus, rezultatele studiilor de prevenție de bază arată că există o proporție substanțială de persoane cu risc pentru T2DM care nu răspund la o intervenție sau nu beneficiază de o intervenție, chiar și fără dezvoltarea T2DM. O provocare semnificativă în viitor este dezvoltarea programelor de prevenire țintite pe fiziopatologie, precum și identificarea persoanelor care nu răspund la intervențiile preventive.

Eficacitatea în prevenirea diabetului

Pentru a testa conceptele de intervenție și pentru a genera dovezi despre structurile de intervenție, programele de prevenire a T2DM trebuie testate în condiții ideale RCT. În ultimii ani, dovezi considerabile au arătat că schimbarea susținută a stilului de viață permite o capacitate semnificativă de a preveni sau a întârzia T2DM. [15,93] Un număr de studii clinice randomizate mari au arătat că intervențiile care se concentrează pe îmbunătățirea activității fizice și a aportului nutrițional, împreună cu strategii și suporturi pentru schimbarea comportamentului, au permis prevenirea cu până la 58% a T2DM. În plus, utilizarea medicamentelor cunoscute în mod tradițional pentru diabet permite prevenirea T2DM (vezi de asemenea Capitolul 6). [15,27] Intervențiile în stilul de viață și tratamentul medicamentos nu prezintă un efect aditiv; din păcate, există dovezi contradictorii despre combinație. Intervenția în stilul de viață a fost mai eficientă la adulții în vârstă și mai puțin eficientă la persoanele obeze decât medicamentul metformin. Metformina a fost mai eficientă la persoanele mai tinere, mai grele și la femeile cu antecedente de diabet gestațional (GDM) în DPP. [15] Rezumând eficacitatea intervențiilor pentru prevenirea diabetului, am învățat că prevenirea diabetului este eficientă și fezabilă , dar am identificat, de asemenea, barierele și sarcina dificilă a modului de implementare a acestor cunoștințe. [94]

Eficacitatea programelor de prevenire a diabetului zaharat poate fi puternic influențată de diferențele fiziopatologice. Există o variație uriașă în conversia de la IGT la T2DM, iar mecanismele de declanșare nu sunt complet înțelese. Cu cât rata de conversie este mai mare și cu cât este mai mare prevalența metabolismului afectat al glucozei în populație, cu atât eficacitatea programelor de prevenire este mai mare. Deoarece prevalența IGT este în creștere în aproape toate populațiile, eficacitatea programelor de prevenire a T2DM poate crește în viitor. [18]

Eficacitatea în prevenirea diabetului

După ce au fost obținute dovezi din RCT, este necesar să se transpună aceste cunoștințe în medii din lumea reală. Acest lucru generează o serie de noi provocări și face necesară începerea unei discuții critice despre necesitatea și practicabilitatea a ceea ce s-a făcut în RCT și a ceea ce este aplicabil în mediul real. O serie de studii de traducere au încercat să facă acest lucru și au găsit modalități de a reduce costurile și de a obține o scădere în greutate identică sau similară ca și în RCT. Există provocări în trecerea de la RCT la lumea reală

implementare în prevenirea diabetului. O problemă este screening -ul pentru a identifica persoanele cu risc ridicat. Este nerealist să credem că efectuarea a două teste orale de toleranță la glucoză pentru screening, care se face în unele țări, poate fi adecvată pentru programele de prevenire în medii reale, cu excepția persoanelor cu risc foarte ridicat din mediul medical . Un număr de teste de translație au fost efectuate în mai multe părți ale lumii, cu experiențe diferite. Proiectarea implementării depinde adesea de resurse financiare limitate și este determinată de circumstanțele din mediu pentru a permite screening-ul și intervenția. Prin urmare, studiile translaționale sunt adesea conduse de nevoia practică de prevenire a diabetului zaharat și de dimensiunile problemei clinice și de sănătate publică în mediu. Aceștia ajustează procedurile și intervențiile de screening pentru a se potrivi cu mediile existente, conduși de ipoteza de a testa fezabilitatea și aplicabilitatea unui program de intervenție în mediul real. [40] Studiile ulterioare de traducere ale DPP din SUA au arătat că, prin furnizarea programului într-un cadru de grup (în loc de unul-la-unu) și folosind educatori de sănătate instruiți la costuri mai mici și personal organizație comunitară, programul poate fi livrat eficient și rentabil. [95]

Eficiența prevenirii diabetului zaharat

După ce am învățat din testele de implementare și am reunit dovezi practice din studiile de eficacitate, următoarea provocare este modificarea programelor sau implementarea lor pentru a obține cel mai mare impact pentru cei mai mulți oameni care au nevoie de intervenție. Studiile de cercetare privind eficacitatea sunt adesea aplicabile doar unei părți limitate a populației, iar studiile includ adesea un număr relativ mic de persoane. Este mai probabil ca studiile de eficacitate să utilizeze o populație cu risc ridicat, definită mai larg, dar intervențiile care s-au dovedit a fi eficiente în medii reale ar putea să nu abordeze factorii care vor scala intervenția pentru a ajunge la majoritatea oamenilor. În această etapă, pentru prima dată, sunt luate în considerare perspectivele de politică și planurile de extindere rentabilă a intervenției. RCT sau studiile de eficacitate nu ne pot spune cum să obținem cel mai bun efect pentru majoritatea oamenilor; aceasta necesită crearea de rețele cu un număr de specialiști și părți interesate din domenii învecinate în medicină și sănătate publică și cu experiență în domenii precum management, - economie și dezvoltare de politici.

Pentru ca programele să fie eficiente în prevenirea T2DM la nivel de populație, este nevoie de sprijin politic la nivel local și național pentru a construi planuri naționale de prevenire a diabetului. Aceste planuri ajută jucătorii relevanți și părțile interesate să lucreze în rețea pentru a conveni asupra unui plan de acțiune concertat care să implice diferite resurse societale și personale, pentru a permite un program eficient și cu anvergură de prevenire a T2DM.

Disponibilitatea Prevenirii Diabetului

După ce eficiența prevenirii T2DM a fost abordată printr-un cadru practic al părților interesate și cu sprijin politic și resursele necesare pentru a permite un impact bazat pe populație, este necesar să se abordeze disponibilitatea programului, accesibilitatea și capacitatea. Disponibilitatea include un număr adecvat de programe cu acces ușor în comunitate, existența unor resurse de personal adecvate pentru formarea managerilor de prevenire și un număr adecvat de manageri de prevenire. Elaborarea curriculumului european pentru formarea managerilor de prevenire este o realizare relevantă pentru standardizarea procedurilor de intervenție

și să dezvolte strategii de „formare a formatorului”. Ca parte a Programului Național de Prevenire a Diabetului, Statele Unite au dezvoltat Centrul de Formare și Asistență Tehnică pentru Diabet de la Universitatea Emory, pentru a ajuta la formarea formatorilor de master și a antrenorilor de stil de viață și pentru a coordona eforturile de formare. [95] Politicile care sprijină resurse și coordonare adecvate sunt importante în această etapă și sprijinul oamenilor de știință și experților medicali din domeniu pentru a conduce deciziile politice corecte și disponibilitatea programelor este vital.

Industrializarea programelor de prevenire a DM2 devine o provocare relevantă. Exemplul danez al taxei pe acizii grași saturați este un model eficient pentru prevenirea T2DM la scară națională, dar intervenția a eșuat din motive politice și lipsa politicii paneuropene. Industrializarea poate fi realizată și prin formarea adecvată și intensificată a profesioniștilor din domeniul medical și a lucrătorilor din domeniul sănătății pentru a conduce programe de prevenire a DM2 și pentru a construi un cadru pentru implementarea soluțiilor de afaceri pentru prevenirea DT2. Creșterea extinsă a noilor media și a soluțiilor mobile de sănătate poate ajuta la ca informațiile despre stilul de viață sănătos să fie mai disponibile în rândul populației, dar și să permită conceptele de intervenție mobilă în domeniul sănătății. Trebuie să acceptăm că nicio soluție nu va răspunde nevoilor unei populații mari. Vom avea nevoie de o serie de soluții care să ofere îngrijire și atenție adecvate pentru prevenirea T2DM, bazate pe populațiile țintă, prevalența individuală, disponibilitatea de a schimba stilul de viață, aspectele de mediu și regionale și mulți alți factori. [18]

Distribuția de prevenire a diabetului zaharat

Chiar și cel mai bun program va eșua dacă nu poate ajunge la persoanele cu risc crescut. [83] Orice acțiune preventivă va trebui efectuată în mediul în care locuiesc și lucrează persoanele cu risc crescut. [3, 96] Trebuie stabilite structuri și politici pentru a identifica persoanele cu risc ridicat și pentru a gestiona urmărirea și evaluarea intervenției. Standardele de evaluare științifică bazate pe RCT-uri trebuie să fie transpuse în mediul de îngrijire a sănătății publice, cu gestionarea atentă a resurselor considerabil mai limitate. Acest lucru a fost realizat în Europa de către consorțiul internațional IMAGE cu o structură de management al calității. [70] În Statele Unite, Programul Național de Prevenire a Diabetului include un program de recunoaștere care stabilește standarde care ajută la asigurarea calității și consecvenței programului. Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) sunt responsabile pentru desfășurarea acestui program și raportarea cu privire la distribuția și calitatea programului de prevenire a diabetului în Statele Unite. [95]

Inițiative naționale

Împreună cu sprijinul la nivel european, guvernele naționale și organizațiile de îngrijire a sănătății dezvoltă din ce în ce mai mult politici naționale personalizate și îndrumări care vizează prevenirea bolilor cronice. De exemplu, Finlanda a adoptat o abordare regională sistematică a întregului sistem în toate sectoarele comunității de îngrijire a sănătății, inclusiv asistența primară, farmacie și mediile comunitare, pentru prevenirea T2DM. [82] În Regatul Unit, programul de verificare a stării de sănătate a Serviciului Național de Sănătate a fost lansat la nivel național și are ca scop screeningul tuturor persoanelor cu vârste cuprinse între 45 și 70 de ani pentru riscul de boală cronică și să trateze persoanele cu risc ridicat în consecință (www. controlul de sănătate.nhs.uk). [86] În plus, au fost publicate noi ghiduri NICE care oferă un plan pentru prevenirea T2DM în comunitate și asistența primară. [33] Un program similar este în curs de desfășurare în Germania. Un control de sănătate pentru care

toate

persoanele cu vârsta cuprinsă între 35 și 65 de ani sunt eligibile, inclusiv scorul FINDRISC, parametrii sindromului metabolic , HbA1c și creatinina. Pentru persoanele considerate la screening ca fiind expuse riscului, se va stabili un management standardizat pentru a le plasa în programe de prevenire primară și secundară; pacienții cu T2DM nou identificați vor fi incluși în programele de management al bolii.

În noiembrie 2011, Danemarca a introdus o taxă pe acizii grași saturați: 1 kg de acizi grași saturați au crescut taxele cu 2,50 EUR . Acest lucru a redus cu succes vânzările de produse cu un conținut ridicat de grăsimi în mod semnificativ. Din păcate, după 11 luni, Danemarca a amânat taxa ca urmare a perturbării afacerilor naționale, deoarece danezii au avut tendința de a traversa granițele țării pentru a face cumpărături în Germania. Ambele exemple arată că doar ghidurile standardizate și dovezile rezumate nu favorizează implementarea programelor de prevenire a DM2. Inițiativele naționale sunt cheia pentru a viza persoanele cu risc ridicat și pot fi modele de succes la nivel regional, local sau național. Strategiile bazate pe populație , de exemplu, inclusiv taxele pe alimente nesănătoase, necesită politici și activități la nivel pannațional, dar pot fi foarte eficiente în ceea ce privește efectele asupra sănătății publice generale a unei populații.

Realizarea dezvoltării unui program național de prevenire a diabetului

În Uniunea Europeană, doar cinci din 27 de țări au un plan național de diabet și doar una are un program național de prevenire a diabetului. [97] În Asia situația este similară, cu o creștere progresivă a numărului de țări incluzând prevenirea diabetului în politicile lor naționale. [98] Statele Unite sunt în fruntea inițiativelor guvernamentale pentru dezvoltarea unui program de prevenire a diabetului, CDC fiind forța motrice pentru coordonarea efortului național. [95] Existența unei politici naționale de sprijinire a prevenirii diabetului nu echivalează întotdeauna cu un rezultat pozitiv, dar este un prim pas obligatoriu pentru implementarea cu succes a sănătății publice. Coaliția Europeană pentru Diabet, împreună cu Grupul de Lucru al UE pentru Diabet, au instalat grupuri de lucru pentru a aborda nevoia de a oferi îngrijiri adecvate pentru diabet în Europa. Aceste grupuri de lucru au elaborat recomandări către instituțiile UE și alte guverne pentru a lua măsuri urgente pentru a aborda provocarea majoră de sănătate publică pe care o reprezintă diabetul. În prezent, în Germania și Anglia, sunt în curs de dezvoltare programe naționale pentru identificarea persoanelor cu risc ridicat, bazate pe programul german Check-up 35+ și programul englez NHS Health Checks. Cu toate acestea, sunt încă necesare programe de prevenire bazate pe stilul de viață, disponibile la nivel național, pentru a trata persoanele cu risc ridicat.

Pentru prevenirea T2DM, sunt necesare o bază științifică adecvată furnizată de cercetare, studii de eficacitate în medii extrem de controlate și studii de eficacitate în medii reale, efectuate de cercetători clinici și experți în sănătate publică. Pentru a extinde furnizarea de acțiuni preventive T2DM către populație, strategiile programului, precum și furnizarea și difuzarea intervenției în populație, trebuie ajustate pentru a avea cel mai bun efect pentru o proporție relevantă a populației. Elaborarea politicilor este un precursor necesar pentru dezvoltarea programelor naționale de prevenire. Elaborarea planurilor naționale de prevenire și gestionare a T2DM, care sunt elaborate în consultare cu prevenirea locală
manageri, utilizatori de servicii și comisari, este necesar pentru a ghida implementarea prevenirii diabetului la nivel de populație. [4]

REZUMAT

Prevenirea T2DM este o oportunitate majoră pentru sănătatea globală și unii chiar s-au referit la ea drept „viitorul diabetologiei”. Dovezile că T2DM este o boală prevenibilă sunt excelente. O serie de studii clinice randomizate mari au arătat că mai mult de 50% din riscul de DZ2 poate fi redus, iar DZ2 poate fi amânat și prevenit în mod durabil pe mai mult de un deceniu. Studiile care au transpus dovezile științifice în practica clinică au dovedit că rezultate similare sunt realizabile în practica clinică și că este fezabilă implementarea programelor de prevenire a DM2 în diferite procese și structuri de îngrijire. Cu toate acestea, aceste studii translaționale au arătat, de asemenea, că este responsabilitatea politicilor de îngrijire a sănătății să valorifice structurile și infrastructura de îngrijire existente pentru a dezvolta și susține programele de prevenire și pentru a asigura rezultatele dorite pentru persoanele cu risc și pentru comunitate . În ultimii ani, am învățat multe despre intervențiile non-farmacologice și că acestea sunt eficiente în prevenirea T2DM și am câștigat multe cunoștințe cu privire la politicile care trebuie încă dezvoltate. [18] Sunt disponibile strategii eficiente de identificare a persoanelor cu risc crescut de T2DM. Schimbarea nivelurilor de activitate fizică și a obiceiurilor alimentare poate fi eficientă în prevenirea T2DM.

Acum trebuie să ducem mingea din arena cercetării în domeniul politic. Sprijinul politic este necesar pentru a construi cadrul pentru implementarea cu succes a programelor de prevenire a diabetului. În cele din urmă, împreună cu toate părțile interesate relevante, trebuie să construim programe de prevenire eficiente și durabile. Nu mai există o scuză pentru factorii de decizie politică și pentru furnizorii de servicii medicale pentru a întârzia luarea de măsuri pentru a preveni diabetul de tip 2. După cum a spus Kofi Annan, „ ... nu avem suficienți bani pentru a nu acționa”.

MULȚUMIRI

Mulțumim foarte mult, Ann Albright, de la Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation, 4770 Buford Hwy, MS K-10, Atlanta, GA 30341, SUA, aga6@cdc.gov , pentru sprijinul acordat în contribuția acestui capitol.

Referințe

13. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T: Prevenirea diabetului de tip 2 prin intervenție în stilul de viață: un studiu japonez la bărbați IGT, *Diabetes Res Clin Pract* 67:152 – 162, 2005.
14. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M și colab.: Reducerea susținută a incidenței diabetului de tip 2 prin intervenția în stilul de viață: urmărirea studiului finlandez de prevenire a diabetului, *Lancet* 368:1673 – 1679, 2006.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE și colab.: Reducerea incidenței diabetului de tip 2 cu intervenție în stilul de viață sau metformin, *N Engl J Med* 346:393 – 403, 2002.
16. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R și colab.: Acarbose for prevention of type 2 diabet mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial, *Lancet* 359:2072 – 2077, 2002.
17. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al: Pioglitazone for diabet prevention in impaired glucose tolerance, *N Engl J Med* 364:1104 – 1115, 2011.
18. Schwarz PE, Greaves CJ, Lindstrom J, et al: Nonpharmacological interventions for the prevention of type 2 diabetes mellitus, *Nat Rev Endocrinol* 8:363 – 373, 2012.
19. Hernan WH, Brandle M, Zhang P și colab.: Costurile asociate cu prevenirea primară a diabetului zaharat de tip 2 în programul de prevenire a diabetului, *Diabetes Care* 26:36 – 47, 2003.
20. Tuomilehto J, Schwarz P, Lindstrom J: Beneficiile pe termen lung ale intervențiilor în stilul de viață pentru prevenirea diabetului de tip 2: este timpul să extindem eforturile, *Diabetes Care* 34 (Suppl 2): S210 – S214, 2011.
21. Eriksson KF, Lindgarde F: Prevenirea diabetului zaharat de tip 2 (non-insulino-dependent) prin dietă și exerciții fizice. Studiul de fezabilitate Malmo pe 6 ani, *Diabetologia* 34:891 – 898, 1991.
22. Eriksson KF, Lindgarde F: Nici o mortalitate în exces la 12 ani la bărbații cu toleranță redusă la glucoză care au participat la Malmo Preventive Trial cu dietă și exerciții fizice, *Diabetologia* 41:1010 – 1016, 1998.
23. Li G, Zhang P, Wang J, et al: Efectul pe termen lung al intervențiilor stilului de viață pentru a preveni diabetul în China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study, *Lancet* 371:1783 – 1789, 2008.
24. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al: Studiul finlandez de prevenire a diabetului (DPS): intervenție în stilul de viață și rezultate pe 3 ani privind dieta și activitatea fizică, *Diabetes Care* 26:3230 – 3236, 2003.
25. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG și colab.: Dieta bogată în fibre și cu conținut scăzut de grăsimi prezice pierderea în greutate pe termen lung și scăderea riscului de diabet de tip 2: Studiul finlandez de prevenire a diabetului, *Diabetologia* 49:912 – 920, 2006.
26. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA și colab.: Activitatea fizică în prevenirea diabetului de tip 2: Studiul finlandez de prevenire a diabetului, *Diabetes* 54:158 – 165, 2005.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG și colab.: Prevenirea diabetului zaharat de tip 2 prin modificări ale stilului de viață în rândul subiecților cu toleranță redusă la glucoză, *N Engl J Med* 344:1343 – 1350, 2001.
28. Grupul de cercetare Programul de prevenire a diabetului (DPP): Programul de prevenire a diabetului (DPP): descrierea intervenției în stilul de viață, *Diabetes Care* 25:2165 – 2171, 2002.
29. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF și colab.: Urmărirea pe 10 ani a incidenței diabetului și a pierderii în greutate în Studiul privind rezultatele programului de prevenire a diabetului, *Lancet* 374:1677 – 1686, 2009.
30. Schwarz PE, Li J, Reimann M, et al: Scorul finlandez de risc pentru diabet este asociat cu rezistența la insulină și progresia către diabetul de tip 2, *J Clin Endocrinol Metab* 94:920 – 926, 2009.
31. Harris MI, Klein R, Welborn TA și colab.: Debutul NIDDM are loc cu cel puțin 4-7 ani înainte de diagnosticul clinic , *Diabetes Care* 15:815 – 819, 1992.
32. Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR și colab.: Diferite strategii pentru screening-ul și prevenirea diabetului de tip 2 la adulți: analiza cost-eficacității, *BMJ* 336:1180 – 1185, 2008.
33. Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE): Ghid de sănătate publică NICE 35: prevenirea diabetului de tip 2: intervenții la nivel de populație și comunitate în grupurile cu risc ridicat și populația generală, Londra, 2011, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire.
34. Asociația Americană de Diabet: Diagnostic și clasificare a diabetului zaharat, *Diabetes Care* 33(Suppl 1):S62 – S69, 2010.
35. Ceriello A, Colagiuri S: Ghid al Federației Internaționale de Diabet pentru managementul glucozei postmesi: o revizuire a recomandărilor, *Diabet Med* 25:1151 – 1156, 2008.
36. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G și colab.: Complicațiile microvasculare la momentul diagnosticării diabetului de tip 2 sunt similare în rândul pacienților diabetici detectați prin screening-ul țintit și al pacienților nou diagnosticați în practica generală: studiul de screening Hoorn, *Diabetes Care* 26:2604 – 2608, 2003.
37. Paulweber B, Valensi P, Lindstr€om J, et al: Un ghid european bazat pe dovezi pentru prevenirea diabetului de tip 2, *Horm Metab Res* 42:S3 – S36, 2010.
38. Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE, et al: Luați măsuri pentru a preveni diabetul – setul de instrumente IMAGE pentru prevenirea diabetului de tip 2 în Europa, *Horm Metab Res* 42 (Suppl 1): S37 – S55, 2010.
39. Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE): Prevenirea diabetului de tip 2: identificarea riscurilor și intervenții pentru persoanele cu risc ridicat. În: 2012 National Institute for Health and Care Excellence, editor: Londra, 2012, National Institute for Health and Care Excellence 2012, p. 162.
40. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, și colab.: Instrumente pentru prezicerea riscului de diabet de tip 2 în practica zilnică, *Horm Metab Res* 41:86 – 97, 2009.
41. Khunti K, Gillies CL, Taub NA și colab: O comparație a costului pe caz detectat a strategiilor de screening pentru diabetul de tip 2 și reglarea afectată a glucozei: studiu de modelare. *Cercetarea diabetului și practica clinică* , 97:505 – 513, 2012.
42. Lindstrom J, Tuomilehto J: Scorul de risc pentru diabet: un instrument practic pentru a prezice riscul de diabet de tip 2, *Diabetes Care* 26:725 – 731, 2003.
43. Gray LJ, Taub NA, Khunti K, et al: Scorul de evaluare a riscului Leicester pentru detectarea diabetului zaharat de tip 2 nediagnosticat și a reglarii afectate a glucozei pentru utilizare într-un cadru multietnic din Marea Britanie, *Diabet Med* 27:887 – 895, 2010.
44. Epidemia de diabet de tip 2: o educație globală, *Lancet* 374:1654, 2009.
45. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Muller G și colab.: Rolul hemoglobinei glicate în predicția riscului viitor de T2DM, *J Clin Endocrinol Metab* 96:2596 – 2600, 2011.
46. Asociația Americană de Diabet: Raportul Comitetului Internațional de Experți privind rolul testului A1C în diagnosticul diabetului zaharat, *Diabetes Care* 32:1327 – 1334, 2009.
47. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T și colab.: Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabet: results from the Botnia Study, *Diabetes Care* 32:281 – 286, 2009.
48. Pugh SK, Poole AT, Hill JB și colab.: Test anormal de provocare la glucoză de 1 oră, urmat de un test normal de toleranță la glucoză de 3 ore: identifică rezultatul negativ al sarcinii? *J Miss State Med Assoc* 51:3 – 6, 2011.
49. Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire (NICE): Ghid de sănătate publică NICE 35: Prevenirea diabetului de tip 2: intervenții la nivel de populație și comunitate în grupurile cu risc ridicat și populația generală. În: 2011 NICE, editor: Londra, 2011, National Institute for Health and Care Excellence 2011, p. 158.
50. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC și colab: Intervenții farmacologice și de stil de viață pentru a preveni sau a întârzia diabetul de tip 2 la persoanele cu toleranță redusă la glucoză: revizuire sistematică și meta-analiză, *BMJ* 334:299, 2007.
51. Telford RD: Activitate fizică scăzută și obezitate: cauze ale bolilor cronice sau pur și simplu predictori? *Med Sci Sports Exercice* 39:1233 – 1240, 2007.
52. Yates T, Davies M, Gorely T, et al: Eficacitatea unui program de educație pragmatic conceput pentru a promova activitatea de mers la persoanele cu toleranță redusă la glucoză: un studiu controlat randomizat, *Diabetes Care* 32:1404 – 1410, 2009.
53. Yates T, Wilmot EG, Khunti K, et al: Stand up for your health: is it time to regand the physical activity paradigm? *Diabetes Res Clin Pract* 93:292 – 294, 2011.
54. Centrul de informare pentru sănătate și asistență socială NHS: Sondaj de sănătate pentru Anglia: activitate fizică și fitness, 2009. www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/health-and-lifestyles-related-surveys/ sondaj-de-sănătate-pentru-anglia/survey-de-sănătate-pentru-anglia – 2008-activitate-fizică-și-fitness .
55. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, et al: International physical activity chestionar: 12-country reliability and validity, *Med Sci Sports Exerc* 35:1381 – 1395, 2003.
56. Johnson M: Percepții despre barierele în calea activității fizice sănătoase în rândul comunităților asiatice, *Sport Educ Soc* 2000.
57. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al: Utilizarea pedometrelor pentru a crește activitatea fizică și a îmbunătăți sănătatea: o revizuire sistematică, *JAMA* 298:2296 – 2304, 2007.
58. Tudor-Locke C, Bassett DR Jr.: Câți pași/zi sunt suficienți? Indicii preliminari pedometrului pentru sănătatea publică, *Sports Med* 34:1 – 8, 2004.
59. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al: Tendințele naționale, regionale și globale în prevalența glucozei plasmatice și a diabetului zaharat din 1980: analiza sistematică a anchetelor de examinare a sănătății și a studiilor epidemiologice cu 370 de ani de țară și 2,7 milioane de participanți, *Lancet* 378:31 – 40, 2011.
60. Kershaw EE, Chua SC, Williams JA și colab.: Cartografierea moleculară a SSR-urilor pentru Pgm1 și C8b în vecinătatea locusului gras de șobolan, *Genomics* 27:149 – 154, 1995.
61. Cornier MA, Donahoo WT, Pereira R și colab.: Sensibilitatea la insulină determină eficacitatea compoziției macronutrienților dietetici asupra pierderii în greutate la femeile obeze, *Obes Res* 13:703 – 709, 2005.
62. Prevalențe specifice vârstei și sexului diabetului zaharat și reglării glucozei afectate în 13 cohorte europene, *Diabetes Care* 26:61 – 69, 2003.
63. Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT și colab.: Prevenirea diabetului zaharat la subiecții cu toleranță redusă la glucoză în studiul finlandez de prevenire a diabetului: rezultate dintr-un studiu clinic randomizat, *JAm Soc Nephrol* 14:S108 – S113, 2003.
64. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N și colab.: Reducerea incidenței diabetului de tip 2 cu dieta mediteraneană: rezultate ale studiului randomizat al intervenției nutriționale PREDIMED-Reus, *Diabe tes Care* 34:14 – 19, 2011.
65. Dansinger ML, Tatsioni A, Wong JB, et al: Meta-analiză: efectul consilierii dietetice pentru pierderea în greutate, *Ann Intern Med* 147:41 – 50, 2007.
66. Greaves CJ, Sheppard KE, Abraham C și colab.: Revizuirea sistematică a revizuirilor componentelor de intervenție asociate cu o eficacitate crescută în intervențiile legate de dietă și activitate fizică, *BMC Public Health* 11:119, 2011.
67. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL și colab.: Efectul pierderii în greutate cu intervenția în stilul de viață asupra riscului de diabet, *Diabetes Care* 29:2102 – 2107, 2006.
68. Asociația Americană a Educatorilor în Diabet: orientări AADE pentru practicarea educației și formării pentru autogestionarea diabetului, Chicago, 2009, Asociația Americană a Educatorilor în Diabet.
69. Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire: Ghid privind obezitatea privind prevenirea, identificarea , evaluarea și gestionarea supraponderală și a obezității la adulți și copii, Londra, 2006, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire.
70. Pajunen P, Landgraf R, Muylle F, et al: Indicatori de calitate pentru prevenirea diabetului de tip 2 în Europa – IMAGE, *Horm Metab Res* 42(Suppl 1):S56 – S63, 2010.
71. Kronsbein P, Fischer MR, Tolks D, et al: IMAGE - Dezvoltarea unui curriculum european pentru formarea managerilor de prevenire, *BrJ Diabetes Vasc Dis* 11:163 – 167, 2011.
72. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, et al: Implementarea și eficacitatea primului program de intervenție în stilul de viață comunitar pentru prevenirea diabetului de tip 2 în Grecia. Studiul DE-PLAN, *Diabet Med* 27:459 – 465, 2010.
73. Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, et al: Translating the Diabetes Prevention Program into community. Studiul pilot DEPLOY, *Am J Prev Med* 35:357 – 363, 2008.
74. Amundson HA, Butcher MK, Gohdes D, et al: Translating the diabetes prevention program into practice in the general community: findings from the Montana Cardiovascular Disease and Diabetes Prevention Program, *Diabetes Educ* 35:209 – 210, 2009, 213 – 204, 216 – 220 passim.
75. Free C, Knight R, Robertson S, și colab.: Smoking cessation support delivered via mobile text messaging (txt2stop): a single-orb, randomized trial, *Lancet* 378:49 – 55, 2011.
76. Kaltenthaler E, Brazier J, De Nigris E și colab.: Terapia cognitiv comportamentală computerizată pentru - actualizarea depresiei și anxietății: o revizuire sistematică și o evaluare economică, *Health Technol Assess* 10: iii, 2006, xi – xiv, 1 – 168.
77. Ackermann RT, Marrero DG, Hicks KA, et al: O evaluare a partajării costurilor pentru a finanța o intervenție de dietă și activitate fizică pentru a preveni diabetul, *Diabetes Care* 29:1237 – 1241, 2006.
78. Națiunile_ONU: Rezoluția Națiunilor Unite privind diabetul! - Unite pentru diabet; Generalul Națiunilor Unite A, editor. 2006, 2 p. http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N06/507/87/PDF/N0650787.pdf?OpenElement .
79. Greaves CJ, Middlebrooke A, O'Loughlin L, și colab.: Interviu motivațional pentru modificarea riscului de diabet: un studiu controlat randomizat, *Br J Gen Pract* 58:535 – 540, 2008.
80. Șters în dovezi. Duplicatul referinței 37.
81. Schwarz PEH, Greaves C, Reddy P și colab.: Prevenirea diabetului în practică. În Schwarz PEH, editor: Dresda, 2010, Institutul TUMAINI pentru managementul prevenirii, pp. 268.
82. Saaristo T, Peltonen M, Keinanen-Kiukaanniemi S, et al: National type 2 diabetes prevention program in Finland: FIN-D2D, *Int J Circumpolar Health* 66:101 – 112, 2007.
83. Schwarz PE, Schwarz J, Schuppenies A, et al: Development of a diabet prevention management program for clinical practice, *Public Health Rep* 122:258 – 263, 2007.
84. Yates T, Davies MJ, Henson J, și colab.: Walking away from type 2 diabet: trial protocol of a cluster randomized controlled trial evaluating a structured education program in those at high risk of develop type 2 diabet, *BMC Fam Pract* 13:46, 2012.
85. Jackson L: Traducerea programului de prevenire a diabetului în practică: o revizuire a intervențiilor comunitare, *Diabetes Educ* 35:309 – 320, 2009.
86. Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, și colab: Livrarea educației diabetului și a autogestionării pentru programul în curs și nou diagnosticat (DESMOND) pentru persoanele cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat: analiza cost-eficacității, *BMJ* 341:c4093, 2010.
87. Reimann M, Schutte AE, Schwarz PE: Rezistența la insulină – rolul etnicității: dovezi din cohortele caucasiene și africane, *Horm Metab Res* 39:853 – 857, 2007.
88. Thamer C, Haap M, Heller E și colab: Funcția celulelor beta, rezistența la insulină și concentrațiile de adiponectină plasmatică sunt predictori pentru modificarea glucozei postprandiale la subiecții non-diabetici cu risc de diabet de tip 2, *Horm Metab Res* 38:178 – 182, 2006.
89. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI și colab.: Analizele de asociere a 249.796 de indivizi relevă 18 noi loci asociați cu indicele de masă corporală, *Nat Genet* 42:937 – 948, 2010.
90. Ingelsson E, Langenberg C, Hivert MF și colab: Caracterizarea fiziologică detaliată dezvăluie mecanisme diverse pentru noile Loci genetice care reglează metabolismul glucozei și insulinei la om, *Dia betes* 59:1266 – 1275, 2010.
91. Laaksonen DE, Siitonen N, Lindstrom J, și colab.: Activitatea fizică, dieta și diabetul incident în relație cu un polimorfism ADRA2B, *Med Sci Sports Exerc* 39:227 – 232, 2007.
92. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al: TCF7L2 polymorphisms and progression to diabet in the Diabetes Prevention Program, *N Engl J Med* 355:241 – 250, 2006.
93. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG și colab: Determinanți pentru eficacitatea intervenției stilului de viață în Studiul finlandez de prevenire a diabetului, *Diabetes Care* 31:857 – 862, 2008.
94. Schwarz PE, Reimann M, Li J, și colab: The metabolic syndrome - a global challenge for prevention, *Horm Metab Res* 39:777 – 780, 2007.
95. Albright A, Williamson DF: Abordări comunitare pentru prevenirea diabetului. În LeRoith D, editor: Prevenirea diabetului de tip 2; de la știință la terapii, New York, 2011, Springer.
96. Rothe U, Muller G, Tselmin S, et al: Prevalența pentru grupul de factori de risc ai sindromului vascular metabolic într-o populație care lucrează în Germania, *Horm Metab Res* 41:168 – 170, 2009.
97. Schwarz PE, Muylle F, Valensi P, et al: Diabetes Prevention Forum IDFE: The European Perspective of diabet prevention, *Horm Metab Res* 40:511 – 514, 2008.
98. Onyegbutulem HC, Pi HO, Reimann M și colab.: Sindromul metabolic în Africa: o perspectivă emergentă , *Horm Metab Res* 41:75 – 78, 2009.

6 Farmacologice și Chirurgicale Intervenții care previn sau se agravează Diabet de tip 2

Paul Poirier

CARDIOVASCULAR TRATAMENT FARMACOLOGIC CARE INFLUENȚEAZĂ METABOLISMUL GLUCOZEI ȘI DEZVOLTAREA DIABETULUI, 58
Enzima de conversie a angiotensinei Inhibitori și angiotensină blocante ale receptorilor, 58
Blocante beta, 58
Diuretice tiazidice, 61
Blocante ale canalelor de calciu, 61
niacina, 62
Statine, 62
Ezetimib și acid biliar Sechestranti, 63
Fibrați, 63
Transfer de ester de colesteril Proteină, 63
Digoxină, 63
NONCARDIOVASCULAR TRATAMENT FARMACOLOGIC CARE INFLUENȚEAZĂ METABOLISMUL GLUCOZEI ȘI DEZVOLTAREA DIABETULUI, 63
Tiazolidindione, 63
metformină, 64
acarboza, 64
Agenți antiobezitate, 64
Medicamente antipsihotice, 65
Eritromicină, 65
Virusul imunodeficienței umane Tratament, 65
Estrogen, 65
Agenți antineoplazici, 66
TRATAMENT INVAZIV PENTRU PREVENIRE SAU DIABET INVERS, 66
Chirurgie bariatrica, 66
Excluziunea duodenală nechirurgicală, 67
REZUMAT, 67
REFERINȚE, 68

Detectarea persoanelor cu risc de boli viitoare și punerea în - aplicare a programelor de reducere a riscului de progresie spre boală sunt obiective fundamentale de reducere a sarcinii afecțiunilor medicale precum diabetul. Prevenirea diabetului zaharat oferă, de asemenea, oportunitatea de a reduce riscul de boli cardiovasculare (BCV), care este cauza majoră a decesului prematur și a dizabilității cronice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Factorii de risc de BCV există rareori izolat și apar frecvent în combinație cu afecțiuni precum diabetul. [1] Un studiu pe 371.221 de pacienți în ambulatoriu a raportat că 30,7% aveau hipertensiune arterială și dislipidemie, iar 10,7% aveau diabet zaharat concomitent. [2] Într-un alt studiu observațional, la 420 de pacienți cu hipertensiune arterială, metabolismul anormal al glucozei a fost documentat în 68,5%, rezistența la insulină în 9,3%, toleranța afectată la glucoză în 22,5% și diabetul în 13,9%. [3] Comorbiditatea cu hipertensiunea arterială, boala coronariană (CAD) sau insuficiența cardiacă este, de asemenea, frecventă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Rezistența la insulină vasculară care contribuie la disfuncția endotelială deteriorează aportul de glucoză și, prin urmare, utilizarea în țesutul periferic. Prin urmare, rezistența vasculară la insulină poate fi un factor important în tratarea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 sau cu caracteristici ale sindromului metabolic.

Patogenia diabetului zaharat de tip 2 implică atât rezistența multiorganică la insulină, cât și secreția inadecvată de insulină de către celulele beta pancreatice, ducând la hiperglicemie a jeun și postprandială. Toleranța normală la glucoză necesită o integrare adecvată a răspunsului metabolic la provocarea orală la glucoză (Caseta 6-1). Toate aceste componente sunt de obicei defecte la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. [4, 5] Intervalul mediu de timp dintre debutul disfuncției celulelor beta și dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 este de 10 ani. [6]

Insulina activează, de asemenea, sistemul nervos simpatic (SNS), ducând la o creștere a debitului cardiac, a sângelui presiunea și livrarea insulinei și glucozei către țesuturile periferice. [7] Rezistența la insulină este asociată cu creșterea SNS și cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) . Hiperactivitatea RAAS stimulează receptorii de angiotensină, afectând semnalizarea insulinei din țesutul muscular scheletic și vascular. [7] Diabetul are o faza preclinica asimptomatica; prin urmare, în absența unui screening de rutină, o proporție semnificativă a persoanelor cu diabet rămâne nediagnosticată. Diabetul de tip 2 continuă să crească în prevalență, dar frecvența apariției acestuia variază în funcție de etnie. [8–10] Studiile din Statele Unite au arătat o incidență și o prevalență mai mare a diabetului de tip 2 la pacienții hispanici, asiatici și de culoare, comparativ cu pacienții albi. [11–13] De asemenea, prevalența diabetului nediagnosticat în populația generală crește odată cu vârsta, este mai mare la bărbați decât la femei și este mai mare la negrii non-hispanici și la americanii mexicani decât la albii non-hispanici. [14–17] În mod similar, studiile economice indică faptul că costul este ridicat înainte de debutul bolii clinice. [18, 19] În 2007, în Statele Unite, costul economic al diabetului nediagnosticat a fost estimat la 18 miliarde de dolari , sau 2864 de dolari per persoană cu diabet nediagnosticat. [20, 21] Această estimare include 11 miliarde USD în costuri medicale și 7 miliarde USD în costuri indirecte. [20, 21] Riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 crește liniar cu indicele de masă corporală (IMC). [22, 23] În consecință , creșterea prevalenței obezității este probabil responsabilă pentru creșterea recentă a diabetului de tip 2, care a devenit o problemă majoră de sănătate globală datorită prevalenței sale ridicate, relației cauzale cu complicații medicale grave și impactului economic. Prin urmare, este important să înțelegem mai bine ce și cum tratamentele farmacologice și chirurgicale pot afecta pozitiv sau negativ metabolismul glucozei la persoanele cu risc crescut de a dezvolta diabet de tip 2 (Caseta 6-2).

CASETA 6-1 Parametri asociați cu un răspuns normal la glucoză

- Creșterea adecvată a secreției de insulină
- Suprimarea mediată de insulină a producției endogene (în primul rând hepatice) de glucoză
- Stimularea captării glucozei mediată de insulină
- Utilizare de către țesuturile periferice (în primul rând mușchii scheletici)

CASETA 6-2 Terapia farmacologică care influențează metabolismul glucozei

Favorabil

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
Blocante ale receptorilor de angiotensină
Beta-blocante vasodilatatoare
Suplimentarea cu potasiu sau utilizarea concomitentă de agenți care economisesc potasiul
Ezetimibe
Sechestranți ai acizilor biliari
Fibrați

Neutru

Blocante ale canalelor de calciu

Nefavorabil

Beta-blocante nevasodilatatoare
Diuretice tiazidice în doze mari
Statine
niacina

FARMACOLOGIC CARDIOVASCULAR TRATAMENT CARE INFLUENȚEAZĂ METABOLISMUL GLUCOZEI ȘI DEZVOLTAREA DIABETULUI

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei

Nu este clar că o reducere a incidenței diabetului zaharat prin calea de blocare a RAAS observată într-un număr de studii randomizate reprezintă un efect cu adevărat preventiv sau pur și simplu o întârziere sau un efect de mascare (Tabelul 6-1). În general, incidența diabetului zaharat nu a fost un obiectiv primar prespecificat în niciunul dintre aceste studii anterioare și nu au existat dovezi suficiente pentru a recomanda în mod definitiv orice inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocanți ai receptorilor de angiotensină.

TABELUL 6-1 Impactul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și blocanților receptorilor de angiotensină asupra incidenței diabetului zaharat

NUMELE PROCESULUI	REDUCEREA IN INCIDENTA DIABETULUI
Evaluare pentru prevenirea rezultatelor cardiace (HOPE)	5,4% până la 3,6%
Studii ale disfuncției ventriculare stângi (SOLVD)	22,0% până la 6,0%
Prevenirea evenimentelor cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (PEACE)	11,5% până la 9,8%
Candesartan în insuficiența cardiacă: evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM)	7,0% până la 6,0%
Studiu privind cogniția și prognosticul la vârstnici (SCOPE)	5,3% până la 4,3%
Evaluarea utilizării pe termen lung a valsartanului antihipertensiv (VALUE)	16,0% până la 13,0%

(BRA) la pacienții cu risc de a dezvolta diabet de tip 2 în scopul prevenirii diabetului. Cu toate acestea, în studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), terapia cu inhibitori ai ECA cu ramipril a scăzut incidența diabetului zaharat de la 5,4% la 3,6% în total, iar în studiul Studies of Left Ventric Ular Dysfunction (SOLVD) la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice, enalapril a redus incidența diabetului la 6%. [24, 25] Studiul Prevenirea evenimentelor cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (PEACE) a raportat o reducere semnificativă a incidenței diabetului zaharat de tip 2 de la 11,5% la 9,8% la pacienții cu CAD stabilă tratați cu trandolapril. [26] Terapia ARB a scăzut semnificativ incidența diabetului în studiul Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) de la 7% la 6% și a dus la o scădere nesemnificativă a incidenței diabetului de la 5,3% la 4,3% în Study on Cognition and Prog nosis in the Elderly (SCOPE) Trial. [27, 28] În studiul Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) pe 10.419 pacienți hipertensivi cu risc cardiovascular crescut, un regim de tratament pe bază de valsartan a fost asociat cu o scădere a incidenței diabetului zaharat de tip 2 de la 16% la 13% în comparație cu un regim pe bază de amlodipină. [29]

Există mai multe mecanisme potențiale prin care inhibitorii ECA sau alte terapii farmacologice pot exercita efecte benefice asupra controlului glicemic (Fig. 6-1). Activarea SNS prin intermediul receptorilor alfa $_{2}$- adrenergici afectează secreția de insulină și captarea periferică a glucozei. [30] Inhibarea SNS prin inhibarea contorului producției de angiotensină II acționează acest efect. De asemenea, angiotensina II afectează fluxul sanguin pancreatic și crește rezistența la insulină. Cu toate acestea, această cale patofiziologică nu a fost o descoperire consistentă în toate studiile. Angiotensina II mediază, de asemenea, o serie de efecte potențial toxice în pancreas, cum ar fi fibroza și moartea celulelor insulare, stresul oxidativ, - eliberarea afectată de insulină în prima fază și eliberarea de citokine. [31] Inhibitorii ECA îmbunătățesc, de asemenea, în mod direct sensibilitatea la insulină, în primul rând la nivelul mușchilor scheletici . Aceasta pare mediată parțial prin acțiunile vasodilatatoare ale reglării în sus a bradikininei și oxidului nitric. Inhibarea sistemului RAAS poate crește, de asemenea, - activitatea postreceptor a insulinei, [31] iar angiotensina II s-a dovedit, de asemenea, că inhibă diferențierea adipocitelor in vitro. [32, 33] Prin acest ultim mecanism, inhibarea ACE poate îmbunătăți sensibilitatea la insulină prin promovarea diferențierii adipocitelor , producând un depozit de stocare crescut pentru excesul caloric. În plus, inhibarea căii RAAS crește nivelul adiponectinei și leptinei, ambele crescând sensibilitatea la insulină și promovează diferențierea adipocitelor. [33] Inhibitorii ECA ridică, de asemenea, nivelurile circulante de potasiu, ceea ce contracarează afectarea secreției de insulină observată cu hipokaliemia. Cu excepția efectelor mediate prin reglarea în sus a bradikininei, toate aceste mecanisme potențiale sunt, teoretic, aplicabile și ARB-urilor. În plus , telmisartanul, un agonist parțial al receptorului gamma activat de proliferarea peroxizomilor (PPAR- γ), poate scădea nivelurile de glucoză într-un mod similar, dar cu mai puțină eficiență, în comparație cu medicamentele cu tiazolidindionă. [34]

Blocante beta

Beta-blocantele, care scad activarea SNS prin antagonismul receptorilor beta-adrenergici, sunt eficiente în reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții cu mai multe afecțiuni, inclusiv cei care au suferit un infarct miocardic și cei cu insuficiență cardiacă sistolice.

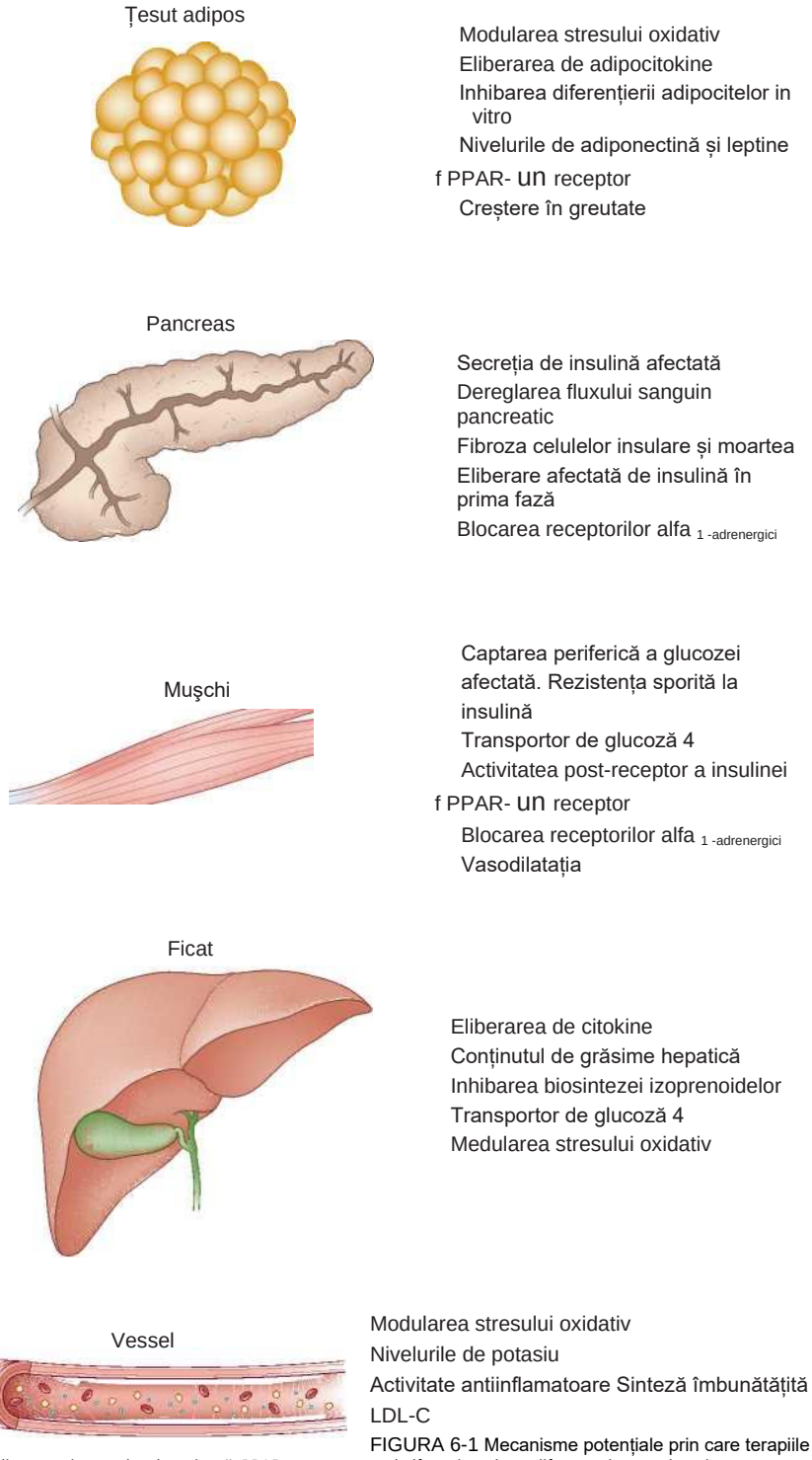


FIGURA 6-1 Mecanisme potențiale prin care terapiile farmacologice pot afecta controlul glicemic. LDL-C = colesterol de lipoproteine cu densitate joasă; PPAR- a = receptorul alfa activat de proliferator de peroxizomi.

În ciuda acestor beneficii clinice, mulți medici sunt reticenți în a prescrie beta-blocante din cauza efectelor metabolice negative percepute (caseta 6-3). Cu toate acestea, beta-blocantele nu trebuie considerate o clasă omogenă de agenți. Beta-blocantele constau din agenți nevasodilatatori și vasodilatatori, care diferă în ceea ce privește mecanismele lor de acțiune și efectele asupra metabolismului glucozei și lipidelor. Tratamentul cu beta-blocante nevasodilatatoare este asociat cu o tendința crescută a pacienților cu hipertensiune arterială de a dezvolta diabet. Un substudiu al studiului de cohortă observațional privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), care a inclus 3804 pacienți cu hipertensiune arterială, a demonstrat că pacienții tratați cu beta-blocante nevasodilatatoare au avut un risc cu 28% mai mare de a dezvolta diabet zaharat decât pacienții care nu au primit niciun tratament farmacologic pentru hipertensiune arterială. [35] Pacienții care primesc diuretice tiazidice, inhibitori ECA sau calciu

CASETA 6-3 Efecte metabolice nocive potențiale ale beta-blocantelor

- Control glicemic redus
- Mascarea hipoglicemiei
- Deteriorarea rezistenței la insulină
  - Scăderea fluxului sanguin către mușchi, reducând absorbția periferică de glucoză stimulată de insulină
  - Interferență cu secreția de insulină din celulele beta pancreatice
  - Scăderea în prima fază a secreției de insulină
- Creștere în greutate
- Dislipidemie

antagoniștii canalului nu au avut un risc semnificativ mai mare sau mai mic pentru diabet ulterior decât pacienții netratați. [35] În mod similar, studiul randomizat cu Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) a demonstrat la 9193 de pacienți că riscul de a dezvolta diabet a fost cu 25% mai mic la pacienții cu hipertensiune arterială și hipertrofie ventriculară stângă care au primit terapie pe bază de losartan decât în rândul pacienților care au primit terapie pe bază de atenolol. [36]

Beta-blocantele nevasodilatatoare (atenolol, metoprolol, pindolol și propranolol) reduc tensiunea arterială în asociere cu o reducere a debitului cardiac și pot crește sau nu au o influență apreciabilă asupra rezistenței vasculare periferice. [37] Beta-blocantele nevasodilatatoare includ agenți de prima și a doua generație. Beta-blocantele de prima generație (propranolol) blochează atât receptorii beta $_1$ - cât și beta $_2$ -adrenergici - (blocarea beta neselectivă), în timp ce beta-blocantele de generația a doua (atenolol și metoprolol) vizează în mod specific receptorii beta $_1$ -adrenergici (blocarea beta cardioselectivă). [38] Beta-blocantele nevasodilatatoare scad semnificativ sensibilitatea la insulină cu aproximativ 14% până la 33% în rândul pacienților cu hipertensiune arterială. [39, 40] Studiile au arătat creșteri ale concentrațiilor de glucoză odată cu utilizarea atenololului în monoterapie, [41, 42.] metoprolol, [43] sau propranolol, [44, 45] deși alte studii nu au arătat modificări ale nivelului de glucoză cu atenolol [46–48] sau propranolol. [49, 50] Cu toate acestea, nivelurile de glucoză la un anumit moment de timp pot să nu reflecte modificările pe termen lung ale metabolismului glucozei, așa cum sunt reflectate de hemoglobina A1c (HbA1c). De exemplu, după 6 luni de tratament, metoprololul administrat o dată pe zi nu a afectat glicemia a jeun, dar a crescut semnificativ nivelul HbA1c cu o creștere relativă de 5% față de valoarea inițială la pacienții cu hipertensiune arterială. [51]

În schimb, beta-blocantele vasodilatatoare (carvedilol, labetalol și nebivolol) reduc rezistența vasculară periferică, dar au un efect redus sau deloc asupra debitului cardiac. Numeroase studii au arătat că beta-blocantele vasodilatatoare sunt asociate cu efecte mai favorabile asupra profilurilor de glucoză și lipide decât beta-blocantele nevasodilatatoare. [52] Bisoprololul, un beta $_1$ - blocant adrenergic selectiv, sa raportat că are un efect neutru asupra nivelurilor de glucoză și insulină în timpul unui test de toleranță la glucoză după 24 de săptămâni de tratament cu 5 până la 10 mg/zi la 13 pacienți cu hipertensiune arterială. [53]

Deși mecanismele specifice nu au fost identificate , s-au postulat câteva pentru a explica efectele negative ale beta-blocantelor nevasodilatatoare asupra metabolismului glucozei și lipidelor, dintre care majoritatea se referă la efectele lor hemodinamice. Tratamentul cu beta-blocante nevasodilatatoare, care blochează fie receptorii beta $_1$ -adrenergici, fie receptorii beta $_1$ - și beta $_2$ -adrenergici, are ca rezultat o activitate neopusă a receptorilor alfa $_1$ -adrenergici (care poate induce constricția), scăderea fluxului sanguin către mușchi și reducerea absorbției de glucoză stimulată de insulină în absorbția de glucoză. [54, 55] Beta-blocantele nevasodilatatoare pot interfera, de asemenea cu secreție de insulină din celulele beta pancreatice. În plus, beta-blocantele pot scădea prima fază a secreției de insulină - (potențial un predictor important al diabetului zaharat) prin afectarea eliberării de insulină mediată de beta $_2$. [54, 56] S-a observat, de asemenea, creșterea în greutate la pacienții cărora li s-a administrat beta-blocante nonvazo-dilatatoare [57, 58] și este strâns legată de un risc crescut de a dezvolta diabet. [59] Creșterea fluxului sanguin periferic ca urmare a acțiunii beta-blocantelor vasodilatatoare poate duce la o dispersie eficientă a glucozei către mușchii scheletici , facilitând astfel sensibilitatea la insulină. [37] Mecanismele responsabile pentru efectele benefice ale beta-blocantelor vasodilatatoare asupra metabolismului glucozei și lipidelor nu sunt pe deplin înțelese, dar pot include blocarea receptorilor alfa $_1$ -adrenergici, vasodilatația, stresul oxidativ redus, activitatea antiinflamatoare și lipsa creșterii în greutate. [52, 60, 61]

În studiul Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI), efectele metabolice ale carvedilolului și metoprololului au fost comparate la 1235 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială . Utilizarea carvedilolului în prezența blocului RAAS nu a fost dăunătoare controlului glicemic și a îmbunătățit unele componente ale sindromului metabolic în comparație cu metoprolol. [62] Pe de altă parte, metoprololul a crescut semnificativ nivelurile de HbA1c față de valoarea inițială (creștere absolută de 0,15%), spre deosebire de carvedilol (0,02%), cu o diferență absolută între grupuri de 0,13% (P = 0,004 pentru carve dilol față de metoprolol). [62] O îmbunătățire semnificativă statistic a fost observată în sensibilitatea la insulină cu carvedilol (—9,1 %), dar nu semnificativă statistic cu metoprolol (-2,0 %). În acest studiu, pacienții tratați cu metoprolol au prezentat o creștere semnificativă în greutate (1,2 ± 0,16 kg) în comparație cu pacienții tratați cu carvedilol (0,17 ± 0,19 kg). [63] Într-un alt studiu, un grup de pacienți tratați cu metoprolol a avut o creștere a greutății corporale cu 1,8 kg după 2 luni de tratament. În schimb, nu a fost găsită o creștere semnificativă în greutate la grupul de pacienți tratați cu carvedilol. [64] Acest lucru este în concordanță cu creșterea în greutate observată după tratamentul cu beta-blocante în studiile clinice mari. [65] În prezența insuficienței cardiace, vedilolul auto s-a dovedit a fi asociat cu o supraviețuire îmbunătățită (Carvedilol sau Metoprolol European Trial [COMET]) și cu mai puține cazuri de diabet nou debut în comparație cu metoprolol. [66, 67]

Carvedilolul și nebivololul îmbunătățesc sinteza oxidului nitric și astfel mediază vasodilatația dependentă de endoteliu. [68–71] Carvedilolul este asociat cu activitate antioxidantă, posibil din cauza stimulării producției endoteliale de oxid nitric sau a reducerii inactivării oxidului nitric. [72, 73] Carvedilolul inhibă, de asemenea, oxidarea colesterolului lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL-C) , reducând potențial acumularea de LDL-C oxidat în pereții vaselor și deteriorarea vasculară ulterioară. [74] În plus, s-a demonstrat că carvedilolul protejează împotriva speciilor reactive de oxigen prin eliminarea radicalilor liberi, suprimarea generării de radicali liberi și prevenirea oxidării induse de ionii ferici. [72, 73] Tratamentul cu carvedilol a redus markerii proinflamatorii, inclusiv proteina C reactivă plasmatică și proteina chimiotactică monocitară 1, la pacienții cu hipertensiune arterială și diabet. [73]

Se consideră că nebivololul are un efect neutru asupra - parametrilor metabolici la pacienții cu hipertensiune arterială, [7]

dar printre 80 de pacienți cu hipertensiune arterială, nebivololul a redus semnificativ nivelurile inițiale de insulină și rezistența la insulină față de metoprolol după 6 luni de tratament. [75] Într-un studiu mai amplu, deschis , care a implicat 328 de pacienți cu hipertensiune arterială, comparativ cu valoarea inițială, nebivololul a redus semnificativ postul alimentar.

nivelurile de glucoză, colesterol total și trigliceride. [76] Un alt studiu amplu, deschis, care a implicat 2838 de pacienți cu hipertensiune și diabet zaharat, a arătat că, după 3 luni de tratament cu nebivo lol , s-au observat reduceri semnificative față de valoarea inițială a glicemiei a jeun, HbA1c, colesterolului total, LDL C și trigliceridelor, cu o creștere a colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C). [77] Mai multe studii mici au demonstrat că tratamentul cu labetalol în comparație cu alte terapii antihipertensive este asociat cu efecte neutre asupra metabolismului glucozei și lipidelor la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. [78 , 79]

Diuretice tiazidice

Diureticele tiazidice pot duce la diferite modificări biochimice nedorite și, în general, pot crește rezistența la glucoză și la insulină. În multe studii pe termen lung, s-a demonstrat că tiazidele cresc nivelul de glucoză a jeun și afectează curbele de toleranță la glucoză. [80 - 82] Efectul asupra toleranței la glucoză este de obicei reversibil dacă administrarea tiazidei este oprită, [83] iar efectul asupra nivelului de glucoză din sânge este legat de doză. [83]

Fundamentul mecanicist al acestor efecte nu este bine înțeles. Hipokaliemia indusă de tiazide, precum și efectele asupra altor căi patofiziologice, pot explica aceste tulburări metabolice, cum ar fi creșterea adipozității viscerale , hiperuricemia, scăderea metabolismului glucozei și hiperpolarizarea celulelor beta pancreatice. [84] În timp ce multe studii clinice prospective, randomizate mari, arată o asociere între utilizarea tiazidei și creșterea glicemiei, constatările sunt amestecate în ceea ce privește asocierea cu diabetul nou debut. Multe aspecte trebuie luate în considerare în evaluarea acestor asocieri în aceste studii, inclusiv următoarele: • Cele mai multe sunt constatări post-hoc și nu au avut puterea adecvată pentru a evalua această asociere.

- Diabetul cu debut nou a fost definit diferit în multe studii.
- Multe studii au avut o durată de urmărire de doar câțiva ani, care poate să nu fie suficient de lungă pentru a evalua pe deplin hiperglicemia prelungită.
- Compararea claselor de medicamente este dificilă din cauza designurilor diferite ale studiilor. [85]

O meta-analiză a studiilor clinice a arătat că dintre toate antihipertensivele evaluate, beta-blocantele și diureticele tiazidice sunt asociate cu cel mai mare risc de diabet. Această analiză a constatat că tiazidele sunt asociate cu un risc mai mare de diabet decât placebo și, împreună cu beta-blocantele, au avut cel mai mare risc dintre toate clasele majore de antihipertensive. [86] Procesul fiziopatologic care explică aceste efecte poate fi mediat prin influența asupra echilibrului de potasiu și asupra nivelurilor circulante de potasiu. Sa raportat că infuziile de potasiu care provoacă o creștere mai mare de 1 până la 1,5 mEq/L a potasiului plasmatic sporesc eliberarea de insulină de două ori până la trei ori în comparație cu nivelurile bazale. [87] Relația dintre homeostazia potasiului și glucoză este centrală, deoarece mulți cred că epuizarea potasiului indusă de tiazide determină hiperglicemia. [88] De fapt, o meta-analiză a 59 de studii clinice a arătat o corelație semnificativă între depleția de potasiu indusă de tiazide și creșterea nivelului de glucoză din sânge, precum și o relație între suplimentarea cu potasiu (sau utilizarea concomitentă a agenților care economisesc potasiul) și atenuarea hiperglicemiei. [89] În plus, o analiză secundară a - Programului de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP) a investigat relația dintre potasiul seric și diabetul indus de tiazide. [90] Riscul de a dezvolta diabet a fost
crescut în primul an de tratament cu tiazide. [90] În plus, independent de tratamentul medicamentos, fiecare scădere cu 0,5 mEq/L a potasiului seric a fost asociată cu un risc crescut cu 45% de dezvoltare a diabetului zaharat pe parcursul studiului. [90] O analiză retrospectivă a unei urmăriri extinse a studiului SHEP a fost raportată recent. [91] După o perioadă medie de urmărire de 14,3 ani, pacienții tratați cu tiazidă au avut mai multe șanse de a dezvolta diabet nou debut. Cu toate acestea, diabetul nou debut care s-a dezvoltat la pacienții tratați cu diuretice tiazidice nu a fost asociat cu o creștere semnificativă a mortalității cardiovasculare sau a mortalității totale.

Modificarea distribuției grăsimilor este un alt mecanism posibil pentru disglicemia indusă de tiazide. Pacienții tratați cu 25 până la 50 mg de tiazidă zilnic au avut reduceri semnificative ale sensibilității la insulină, comparativ cu cei tratați cu candesartan sau placebo. [92] Nivelurile de potasiu seric au fost semnificativ mai scăzute la pacienții care au luat tiazidă, dar nivelurile din toate grupurile au rămas în limite normale. [92] În timp ce au luat tiazidă , pacienții au dezvoltat, de asemenea, un conținut de grăsime hepatică semnificativ mai mare și a fost găsită o corelație semnificativă între conținutul de grăsime hepatică și scăderea sensibilității la insulină. [92 Nu este clar] dacă scăderea sensibilității la insulină a fost rezultatul acestei - acumulări de grăsime viscerală sau invers. Inflamația de grad scăzut evaluată cu proteina C reactivă a fost, de asemenea, - crescută semnificativ cu tratamentul cu tiazide, [92.] sugerând un posibil rol al inflamației în dezvoltarea rezistenței la insulină. De interes clinic este faptul că pacienții cu obezitate abdominală au mai multe șanse de a prezenta diabet nou debut cu tratament tiazidic decât cei fără obezitate abdominală. [93 , 94] În studiile mai vechi privind diureticele tiazidice, doza (sau concentrația echivalentă in vitro) utilizată a fost de 50 mg de tiazidă sau mai mult. Astăzi, clinicienii nu prescriu adesea doze mai mari de 25 mg de tiazidă sau echivalentul acesteia. De remarcat, concluziile studiului de extindere a diabetului zaharat ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) sugerează că diabetul incident legat de tiazide are un impact mai puțin negativ pe termen lung asupra BCV decât diabetul incident care se dezvoltă în timp ce pacienții iau amlopidină sau lisinopril. [95]

Blocante ale canalelor de calciu

La 16176 de pacienți hipertensivi cu CAD înrolați în Studiul Internațional Verapamil SR Trandolapril (INVEST), un regim de tratament pe bază de verapamil a fost asociat cu o scădere a incidenței diabetului zaharat de tip 2 de la 8,2% la 7,0% în comparație cu un regim pe bază de atenolol. [96] Incidența diabetului nu a fost un obiectiv predefinit în acest studiu și nu a fost făcută nicio ajustare pentru terapiile concomitente, care ar putea afecta incidența diabetului. În ALLHAT, riscul de apariție a diabetului zaharat la 4 ani de urmărire a fost de 9,3% cu blocantul canalelor de calciu amlodipină și de 7,8% cu inhibitorul ECA lisinopril. [97]

Terapia cu blocante a canalelor de calciu în doze mari poate inhiba eliberarea de insulină, dar acest efect nu se observă în general la dozele terapeutice obișnuite. [98 , 99] Eliberarea afectată de insulină pare a fi contrabalansată de absorbția periferică crescută a glucozei, astfel încât efectul predominant al acestor agenți este neutru sau favorabil din punct de vedere metabolic. [98 , 100] Dovezile din modelele animale sugerează că vasodilatația și îmbunătățirea fluxului sanguin periferic pot explica potențiala îmbunătățire a sensibilității la insulină observată cu blocarea canalelor de calciu. [101] Astfel, blocanții canalelor de calciu par să aibă un efect neutru sau ușor favorabil asupra metabolismului glucozei.

niacina

Se știe că niacina crește rezistența la insulină și are efecte adverse asupra nivelului de glucoză din sânge, dar are efecte favorabile asupra lipidelor și lipoproteinelor plasmatice. Niacina reduce trigliceridele plasmatice, crește HDL-C și reduce LDL-C modest. Au fost ridicate îngrijorări cu privire la utilizarea niacinei la pacienții diabetici din cauza efectelor sale adverse asupra rezistenței la insulină și a nivelului de glucoză din sânge. [102, 103]

Rapoarte de la evaluarea controlului diabetului zaharat și a evaluării studiului privind eficacitatea Niaspan (ADVENT), [104] Studiul cu intervenții multiple pe boli arteriale (ADMIT), [105] și HDL-Studiul de tratament al aterosclerozei (HATS) [106] au arătat că creșterea modestă a nivelului de glucoză cauzată de tratamentul cu niacină ar putea fi ușor contracarată prin ajustarea dietei, a cantității de exerciții fizice și a dozei de medicamente pentru scăderea glicemiei . În perioada de urmărire în studiul Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Trigliceride: Impact on Global Health Outcomes (AIM- HIGH), doza de medicament de studiu a fost redusă la 6,3% dintre pacienții din grupul cu niacină și 3,4% dintre pacienții din grupul placebo (P < 0,001). Nivelul crescut de glucoză a fost motivul principal pentru reducerea dozei la 5 (0,3%) și la 10 (0,6%) pacienți (placebo versus niacină, respectiv). Medicamentul de studiu a fost întrerupt la 25,4% dintre pacienții din grupul cu niacină și la 20,1% dintre pacienții din grupul placebo (P < 0,001). Motivul principal pentru întreruperea tratamentului din cauza nivelului crescut de glucoză a fost raportat la 14 (0,8%) și, respectiv, la 29 (1,7%) pacienți (placebo versus niacină). [107] În timpul HATS, a existat o creștere cu 20% a nivelului de insulină la grupurile care au luat niacină. Această constatare a fost însoțită de o creștere cu 2% până la 3% a nivelului de glucoză a jeun. La pacienții cu diabet zaharat, [106] Nivelurile de glucoză au crescut cu aproximativ 15% la 3 luni la cei care au primit niacin , dar au revenit la valoarea inițială cu 8 luni. Au fost permise modificări ale medicamentelor pentru scăderea glicemiei, dar nu au fost furnizate date. Controlul glicemic în rândul pacienților cu diabet a revenit la valorile pre-tratament după 8 luni, probabil datorită unui management mai bun al diabetului. [106] Modificările glucozei din sânge cu niacin cu eliberare prelungită (ER) sunt de obicei modeste și tranzitorii și mai răspândite la pacienții cu diabet. [104, 105] În medie, creșterea nivelului de HbA1c este mică și poate fi controlată prin titrarea terapiei hipoglicemice, dar nivelul glicemiei ar trebui monitorizat îndeaproape la pacienții cu diabet zaharat greu de tratat.

Studiul privind protecția inimii 2—Tratamentul HDL pentru a reduce incidența evenimentelor vasculare (HPS2-THRIVE), un studiu randomizat amplu care cuprinde 25.673 de pacienți a testat utilizarea niacinei cu eliberare prelungită și a agentului anti-înroșire laropiprant pentru reducerea evenimentelor vasculare majore, nu a găsit riscul de apariție a evenimentelor vasculare majore cu control LDL bine redus la pacienții cu LDL bine redus . niveluri. Eșecul niacinei în studiul HPS2-THRIVE a fost anunțat pentru prima dată la sfârșitul lunii decembrie 2012. În lumina acestor constatări, rolul niacinei cu eliberare prelungită în prevenirea BCV ar trebui reconsiderat, având în vedere efectele secundare ale niacinei, inclusiv un risc crescut cu 25% de diabet nou debut și dificultățile în controlul nivelului de glucoză atunci când pacienții iau niacină. [108]

Statine

Terapia cu statine, în special terapia cu doze mari, este asociată cu risc crescut de diabet. [109, 110] Aceste observații de studiu sunt susținute de rezultatele a două meta-analize, inclusiv peste 100.000 de participanți au demonstrat că aportul de statine pe termen lung a fost asociat cu un risc crescut de nou-apariție a diabetului. [111, 112] Au fost efectuate mai multe meta-analize pentru a elucida efectul statinelor asupra metabolismului glucozei. [111, 113, 114] Tratamentul cu statine a fost asociat cu o creștere cu 9% a riscului de a dezvolta diabet fără niciun efect diferențial clar între statine individuale. [111, 113] Cu toate acestea, datele generale disponibile sugerează cu tărie că reducerea evenimentelor BCV depășește efectul minor asupra homeostaziei glucozei. [115, 116] În schimb, s-a sugerat că diferite statine pot afecta metabolismul glucozei în mod diferențial. [114, 117]

Pravastatina pare să îmbunătățească sensibilitatea la insulină, în timp ce simvastatina a fost asociată cu un efect advers asupra metabolismului glucozei. [114] De asemenea, atorvastatina și rosuvasta staniu au agravat în mod nesemnificativ sensibilitatea la insulină. [114] Administrarea de Rosuvas tatin la pacienții hipercolesterolemici cu glicemie a jeun afectată a fost asociată cu o creștere dependentă de doză a rezistenței la insulină. [118, 119]

Mecanismele prin care statinele pot afecta metabolismul glucozei nu sunt pe deplin înțelese. Mai multe mecanisme pot fi responsabile pentru aceste efecte diabetogene (Caseta 6-4). [120] O posibilitate este o scădere mediată de statine a diverșilor produși metabolici ai căii mevalonatului, cum ar fi izoprenoizii farnesil pirofosfat sau geranil geranil pirofosfat. Aceste molecule izoprenoide au fost legate de reglarea în sus a -transportorului de glucoză al proteinei de transport membranare 4 (GLUT-4) în 3 adipocite T3-L1 , crescând astfel absorbția de glucoză. [121] La șoarecii cu diabet de tip 2 și la pacienții umani tratați timp de 3 luni, atorvastatina a afectat toleranța la glucoză și expresia GLUT-4 prin inhibarea biosintezei izoprenoidelor. [122] În plus, a fost sugerat un posibil rol pentru proteinele care leagă guanozin-trifosfatul (GTP) mici ca regulatori ai secreției de insulină mediată de glucoză de către celulele beta. [123] Statinele, prin inhibarea 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) reduc taza, scad producția acestor substanțe. Dozele mari de statine lipofile au scăzut secreția de insulină din liniile celulare beta, mediată fie de inhibarea HMG-CoA reductazei, fie de citotoxicitatea directă. [124] Prin urmare, lipofilicitatea statinelor individuale poate influența efectele acestora asupra metabolismului glucozei. Statinele, în special compușii lipofili , s-au dovedit că inhibă creșterile de $Ca2^{+}$ citosolic induse de glucoză și secreția de insulină ca rezultat al blocării canalelor de $Ca2^{+}$ de tip L în celulele beta insulelor de șobolan. [125] Simvastatina atenuează creșterea capacității cardiorespiratorii și a conținutului mitocondrial al mușchilor scheletici atunci când este combinată cu antrenamentul fizic la pacienții supraponderali sau obezi cu risc de sindrom metabolic. [126] Cu toate acestea, acest lucru se opune efectelor observate ale rosuvastatinei, despre care se știe că este o moleculă hidrofilă. Un efect protector al pravastatinei,

CASETA 6-4 Mecanisme potențiale prin care statinele pot afecta metabolismul glucozei

Scăderea diverșilor produși metabolici ai căii mevalonatului

- # Farnesil pirofosfat izoprenoid
- # Geranilgeranil pirofosfat

Expresia transportorului de glucoză 4

Izoprenilarea proteinelor și afectarea distribuției mai multor proteine G mici

Potențarea secreției de insulină indusă de nutrienți de către bombesină și vasopresină

Secreția de insulină din liniile de celule beta

- Blocarea canalelor de Ca^{2+} de tip L la modelele animale

care este o statină hidrofilă, în progresia spre diabet a fost raportată într-o analiză post-hoc a Studiului de Prevenire Coronară din West of Scotland (WOSCOPS). [117]

Ezetimib și sechestranți ai acizilor biliari

Studiile au sugerat că tratamentul cu ezetimib poate fi asociat cu efecte benefice asupra metabolismului glucozei. [127–129]

Sechestranții acizilor biliari sunt adjuvanti terapeutici la statine pentru scăderea LDL-C. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, acestea reduc, de asemenea, glicemia și hemoglobina glicata. [130–138] Studii similare au fost efectuate la pacienții cu prediabet și au arătat scăderi ale glicemiei a jeun [139] și nivelurile de hemoglobină glicata. [140,141] Într-un alt studiu, colesevelam a produs o reducere mică, dar semnificativă din punct de vedere statistic, a nivelurilor de glucoză a jeun, dar nu a avut modificări semnificative ale nivelului de hemoglobină glicata. [142] Cu toate acestea, terapia cu colesevelam nici nu a redus nivelurile de acizi grași neesterificati și nici nu a redus nivelurile de insulină postprandială sau a jeun. [142] Astfel, efectul asupra glucozei a jeun este probabil fără legătură cu modificările rezistenței la insulină sau oxidarea acizilor grași. Cu toate acestea, efectul suplimentar al colesevelamului asupra hemoglobinei glicate poate fi relevant din punct de vedere clinic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, colesevelam având o indicație de produs pentru tratamentul diabetului de tip 2. [143]

Fibrați

Într-o analiză post-hoc a 303 pacienți cu toleranță redusă la glucoză din studiul Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), terapia cu bezafibrat a fost asociată cu o reducere a incidenței diabetului zaharat de la 54% la 42% în comparație cu placebo (hazard ratio [HR] 0,70; 95% interval de încredere [IC]-0,0949). [144] S-a demonstrat că administrarea fenofibratului de agonist PPAR- α timp de 3 luni nu a afectat semnificativ sensibilitatea la insulină sau concentrațiile de rezistină și adiponectină la pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 2. Lipsa efectelor de sensibilizare la insulină ale fenofibratului la oameni în comparație cu rozătoarele ar putea fi rezultatul unui nivel general mai scăzut de PPAR- α la om în comparație cu rozătoarele. [145,146] Cu toate acestea, bezafibratul, în comparație cu alți fibrați, are un profil de acțiune caracteristic unic, deoarece activează toate cele trei subtipuri de PPAR (α , γ și δ) la doze comparabile. [147,148]

Proteine de transfer de ester de colesteril

Particulele de HDL-C pot avea proprietăți antidiabetice. Există dovezi in vitro că HDL-C îmbunătățește absorbția de glucoză de către mușchii scheletici [149] și stimulează sinteza și secreția de insulină din celulele beta pancreatice. [150] Creșterea HDL-C care însoțește deficiența proteinei de transfer genetic al esterului de colesteril (CETP) este asociată cu niveluri scăzute de glucoză plasmatică. Antagonistul experimental CETP torcetrapib a scăzut atât nivelul glucozei, cât și al insulinei la pacienții cu - diabet zaharat, deși efectele nu au fost la fel de mari la pacienții cu diabet zaharat [151] ; Dezvoltarea clinică a acestui compus a fost oprită din cauza mortalității în exces observată în studiul mare privind rezultatele cardiovasculare, Studiul Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Athero - sclerotic Events (ILLUMINATE). [152] Această descoperire nu era așteptată deoarece se știe că torcetrapib a crescut nivelurile plasmatice de aldosteron, [152] un efect care se preconizează că se va agrava mai degrabă decât să îmbunătățească controlul glucozei, [153] deoarece spironolactona are efecte benefice în atenuarea rezistenței la insulină indusă de clortalidonă la om, independent de reducerea tensiunii arteriale. [154] Atenția s-a concentrat recent asupra relației dintre aldostul și afectarea metabolismului glucozei. [155]

Digoxină

Studiile pe oameni raportează observații in vitro ale efectului inhibitor al digoxinei asupra lipolizei induse de epinefrină. [156] Aceste rezultate confirmă un raport anterior al Ogilvie și Klassen [157] că digoxina stimulează absorbția glucozei în mușchiul scheletic uman. Astfel, chiar dacă perfuzia antebrațelor cu digoxină a inhibat semnificativ lipoliza indusă de epinefrină, efectele metabolice ale administrării digoxinei asupra miocitelor cardiace sau asupra metabolismului glucozei în întregul corp necesită investigații suplimentare . Este plauzibil ca digoxina să modifice în mod direct furnizarea de energie a mușchiului cardiac, precum și să scadă indirect acizii grași liberi circulanți în stările clinice.

TRATAMENT FARMACOLOGIC NECARDIOVASCULAR CARE INFLUENȚEAZĂ METABOLISMUL GLUCOZEI ȘI DEZVOLTAREA DIABETULUI

Tiazolidinedione

Rosiglitazonă

Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosi - glitazone Medication) a raportat că 3 ani de terapie cu rosiglitazonă, comparativ cu placebo, au redus rezultatul primar al diabetului zaharat sau al decesului cu 60%. [158] Acesta a arătat că în timpul fazei de tratament activ, rosiglitazona a redus diabetul în monoterapie cu 62% și a crescut probabilitatea regresiei la normoglicemie cu 83%. Alte analize au arătat, de asemenea, că rosiglitazona a îmbunătățit funcția celulelor beta. [159] Cu toate acestea, expunerea limitată în timp la rosiglitazonă reduce incidența pe termen mai lung a diabetului zaharat prin întârzierea, dar fără inversarea procesului bolii de bază. [160] Studiul de urmărire a extensiei pasive DREAM a fost realizat la un subset de 49 de locații clinice situate în nouă țări . Constatările sugerează cu tărie că rosiglitazona încetinește progresia disfuncției celulelor beta în timp ce este administrată și că procesul se reia la rata de control odată ce medicamentul este oprit. [160] Cu toate acestea, relevanța clinică a acestor observații este limitată din cauza utilizării limitate a glitazonei rosi pe baza semnalelor de risc crescut de infarct miocardic cu medicamentul.

Etnia este un factor de risc important pentru diabetul de tip 2 la persoanele cu disglicemie. Toate grupurile etnice au experimentat o reducere semnificativă mare a riscului de diabet din cauza tazonei rosigli . De remarcat, amploarea acestei reduceri a diferit în funcție de etnie. Asiaticii de Sud au prezentat un risc mai mare pentru rezultatul principal, comparativ cu europenii ajustați pentru vârstă, sex, IMC, raportul talie-șold și regiunea geografică. O creștere mai mică a riscului a fost observată la participanții la studii de culoare. O reducere semnificativă a riscului de rezultat primar cu atribuirea tratamentului cu rosiglitazonă a fost observată în toate grupurile etnice, dar efectul tratamentului a diferit semnificativ în funcție de etnie, sud-asiaticii experimentând un efect preventiv mai mic și latinii un efect preventiv mai mare. [161]

Pioglitazonă

Studiul Actos Now for the Prevention of Diabetes (ACT NOW)

a examinat efectul pioglitazonei asupra riscului de diabet și a factorilor de risc cardiovascular la adulții cu toleranță redusă la glucoză. În comparație cu placebo, pioglitazona

a redus riscul de conversie a toleranței afectate la glucoză în diabet zaharat de tip 2, dar cu prețul creșterii semnificative în greutate (creșterea medie în greutate a fost de 3,6 kg). Pioglitazona a redus riscul de conversie la diabet la pacienții cu toleranță izolată la glucoză afectată, atât la cei cu glucoză a jeun alterată, cât și toleranță la glucoză, atât la bărbați, cât și la femei, și la toate grupele de vârstă și greutate. [162]

Metformină

În Programul de Prevenire a Diabetului (DPP), persoanele cu toleranță redusă la glucoză au fost alocate aleatoriu unei intervenții în stilul de viață, metformină sau placebo. DPP a - demonstrat că metformina sau modificarea stilului de viață ar putea preveni sau întârzia dezvoltarea diabetului zaharat la persoanele cu glucoză a jeun afectată și toleranță la glucoză afectată. În perioada de urmărire de 2,8 ani a DPP, [163] incidența diabetului zaharat a fost cu 58% mai mică în cazul intervenției în stilul de viață, comparativ cu 31% mai mică în grupul tratat cu metformină față de grupul placebo. Pierderea medie în greutate a fost de 5,6, 2,1 și 0,1 kg în grupurile de intervenție privind stilul de viață, metfor min și, respectiv, placebo. Ulterior, tuturor participanților li sa oferit o intervenție în stilul de viață modificat, iar celor cărora li s-a alocat metformină li sa oferit metformină deschisă. Participanții alocați grupului de stil de viață au obținut o reducere cu 34% a diabetului zaharat față de placebo pe toată perioada de urmărire de 10 ani, iar cei alocați metforminului (dintre care 70% au continuat să ia metformin) au obținut o reducere de 18%. [164] Pe parcursul celor 10 ani de urmărire, [164] grupul de stil de viață inițial și-a recăpătat parțial greutatea care fusese pierdută, în timp ce pierderea în greutate cu metformină a fost menținută. În DPP, intervențiile intensive în stilul de viață au fost superioare metforminei în prevenirea incidentului diabetului zaharat de tip 2.

DPP nu a observat o influență sex-rasă asupra efectelor metforminei. [165] Au fost efectuate două analize economice ale studiului DPP. [166 , 167] Într-o analiză cost-eficacitate dintr-o perspectivă societală, intervenția cu metformină a costat 31.300 USD per caz de diabet întârziat sau prevenit și 99.600 USD pe an de viață ajustat în funcție de calitate câștigat pe durata de 3 ani a studiului. Presupunând utilizarea metforminei generice la prețuri mai mici, costurile estimate au scăzut la 14.300 USD , respectiv 35.000 USD . În toate analizele, intervenția în stilul de viață a fost mai atractivă din punct de vedere economic decât metformina. O a doua analiză economică, efectuată în Europa, a documentat că metforminul a făcut economii de costuri în patru din cele cinci țări europene studiate. [168]

Metformina este un medicament promițător pentru prevenirea sau reducerea incidenței diabetului zaharat gestațional și a preeclampsiei la femeile cu sindrom de ovar polichistic. [169] Utilizarea metforminei ca medicament sensibilizant la insulină la femeile însărcinate cu sindrom de ovar polichistic este destul de bine stabilită. [170 - 172] Metformina reduce semnificativ incidența pierderii timpurii a sarcinii prin efectele sale benefice abolice, endocrine, vasculare și antiinflamatorii asupra factorilor de risc care contribuie la - avortul spontan în primul trimestru la pacienții cu sindrom de ovar polichistic. [173 - 176] S-a raportat că metformina nu este teratogenă și nu are un impact negativ asupra rezultatului fetal, deși metformina este clasificată ca un medicament de clasa B pentru sarcină. [177]

S-a postulat că efectele postreceptoare ale metforminului - includ suprimarea debitului hepatic de glucoză, creșterea utilizării glucozei mediată de insulină în țesuturile periferice (cum ar fi mușchii și ficatul) și un efect antilipolitic care scade concentrațiile serice de acizi grași liberi, reducând astfel disponibilitatea substratului pentru gluconeogeneză. Mecanismele sale farmacologice de acțiune sunt diferite de cele ale altor clase de agenți antihiperglicemici orali. Metformina scade producția hepatică de glucoză, scade absorbția intestinală a glucozei și îmbunătățește sensibilitatea la insulină prin creșterea absorbției și utilizării periferice a glucozei. [170] Cele mai frecvente efecte secundare asociate cu metforminul sunt de natură gastro-intestinală: dureri abdominale, distensie, diaree, dispepsie, tulburări ale gustului și flatulență.

acarboză

Efectul acarbozei asupra diabetului zaharat de tip 2 incident a fost studiat într-un studiu clinic randomizat și într-un studiu de cohortă. [178 , 179] În Studiul de prevenire a diabetului zaharat non-insulino-dependent (STOP-NIDDM), incidența diabetului zaharat a fost de 32% la acarboză față de 42% în grupul placebo pe parcursul a 39 de luni de observație. [179] Aproape 25% dintre indivizi au întrerupt terapia devreme, în principal din cauza efectelor secundare gastrointestinale induse de acarboză. La sfârșitul studiului, 60% dintre pacienții eligibili au fost observați pentru o perioadă de eliminare de 3 luni, timp în care 15% dintre pacienții tratați cu acarboză au dezvoltat diabet, comparativ cu 10,5% dintre pacienții tratați cu placebo. Într-o analiză secundară post-hoc, care include date dintr-o urmărire pasivă pe termen lung a cohortei de studiu, acarboza a redus semnificativ evenimentele cardiovasculare de la 4,7% la 2,1%. [180]

Agenți antiobezitate

Orlistatul induce pierderea în greutate prin inhibarea absorbției intestinale a grăsimilor alimentare. În timp ce orlistatul a redus semnificativ incidența diabetului de tip 2 de la 9% la 6% și a redus greutatea cu 2,8 kg în comparație cu placebo în studiul Xenical în Prevenirea Diabetului la Subiecții Obezi (XENDOS), rata de uzură a fost de 57%. [181] Nouăzeci și unu la sută dintre pacienții tratați cu orlistat au prezentat reacții adverse gastrointestinale în primul an de terapie, comparativ cu 65% din brațul placebo. O analiză comună a studiilor clinice randomizate care au înrolat 642 de pacienți obezi a raportat o reducere nesemnificativă a incidenței diabetului zaharat de tip 2 de la 2% la 0,6% cu terapia orlistat. [182] IC de 95% au fost largi, reflectând dimensiunea mică a eșantionului și incidența absolută scăzută a diabetului în aceste studii, asociate cu rate de uzură în medie de 30%.

Există potențialul ca unele medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale să influențeze greutatea corporală, iar îngrijorarea în acest sens s-a concentrat în primul rând asupra beta-blocantelor și potențialul lor de a promova creșterea în greutate sau de a împiedica pierderea în greutate. [183] Un studiu a examinat interacțiunea dintre sibutramină și scăderea tensiunii arteriale asupra pierderii în greutate și a parametrilor metabolici. Au fost studiate două strategii diferite de scădere a tensiunii arteriale : (1) terapia convențională care implică combinații de beta-blocant și tratament diuretic tiazidic și (2) terapie de scădere a tensiunii arteriale cu două tratamente diferite pe bază de blocante ale canalelor de calciu – inhibitori ECA. Eficacitatea scăderii tensiunii arteriale a fost similară între aceste două strategii de tratament, dar pierderea în greutate indusă de sibutramină a fost semnificativ atenuată la pacienții tratați cu beta-blocant-tiazidă. Mai mult, îmbunătățirile induse de sibutramină în toleranța la glucoză au fost, de asemenea, atenuate semnificativ de tratamentul cu beta-blocant-diuretic tiazidic. [184] Aceste constatări sunt importante deoarece susțin

percepția

că, în special, tratamentele pe bază de beta-blocante pot promova creșterea în greutate [183] și că tratamentele pe bază de beta-blocante-tiazide cresc riscul de dezvoltare a diabetului. [185, 186]

Medicamente antipsihotice

Comorbiditățile metabolice, precum și cele cardiovasculare sunt din ce în ce mai importante în tulburările mintale. [187, 188] Pacienții cu schizofrenie au o mortalitate în exces, de două sau trei ori mai mare decât cea din populația generală. Această diferență de mortalitate se traduce printr-o speranță de viață scurtată cu 13 până la 30 de ani. [189-191] Este din ce în ce mai recunoscut că majoritatea agenților antipsicotici sunt strâns legați de efectele adverse asupra greutății, lipidelor, metabolismului glucozei și BCV. În 2003, Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) a cerut ca la etichetarea medicamentelor antipsihotice atipice sau de a doua generație să fie adăugate avertismente de clasă, documentând riscul crescut de disglicemie și diabet și impunând ca toți producătorii de medicamente să trimită prin e-mail profesioniștilor din domeniul sănătății despre această schimbare de etichetare. [192]

În ciuda profilului de risc cardiometabolic crescut la - persoanele cu boli mintale care iau medicamente antipsihotice , practicile de screening metabolic sunt adesea incomplete sau inconsecvente. În practica clinică de rutină, frecvența monitorizării metabolice este scăzută la persoanele cărora li s-au prescris medicamente antipsicotice. Deși ghidurile pot sugera cu tărie creșterea monitorizării, majoritatea pacienților încă nu primesc testarea adecvată. Folosind date reunite din cinci țări care implică 218.940 de pacienți la momentul inițial și 71.594 după publicarea ghidurilor care susțin supravegherea metabolică sistematică a pacienților cu tulburări mintale, s-a constatat că ratele de monitorizare metabolică au fost în general scăzute și nu au fost influențate în mod semnificativ de publicarea ghidului. [193]

În ceea ce privește diabetul, în studiile din Statele Unite, 37,3% dintre pacienții cu boli mintale au fost supuși testării glucozei plasmatice ca parte a îngrijirii de rutină (preorientări). În Regatul Unit, proporția echivalentă a fost de 41,6%. Nouă studii pe adolescenți au raportat monitorizarea glucozei conform fișei medicale, cu o rată de 48,7% față de 33,5% în studiile de baze de date. Pentru pacienții internați, 44,0% au fost supuși testelor de glucoză ca parte a îngrijirii de rutină, comparativ cu 46,2% în rândul pacienților ambulatori. [192] Monitorizarea eficientă a tulburărilor metabolice nu este suficientă în sine, deoarece trebuie urmat un tratament adecvat. Cu toate acestea, pacienții cu diagnostice psihiatrice par adesea să primească o calitate inferioară a îngrijirii în mai multe domenii medicale, [194] inclusiv îngrijirea metabolică și a diabetului. [195-198] În cel mai mare studiu controlat, Studiile clinice antipsihotice de eficacitate a intervenției (CATIE), aproximativ o treime dintre pacienți au îndeplinit criteriile Programului național de educație privind colesterolul - Grupul de tratament III pentru adulți (NCEP-ATP III) [199] pentru sindromul metabolic la momentul inițial, în timp ce 88% dintre pacienții cu dislipidemie au fost netratați, la fel ca 62% cu hipertensiune și 38% cu diabet. [200, 201]

Eritromicina

Eritromicina imită efectul motilinei hormonului gastrointestinal prin legarea de receptorul său și acționând ca un agonist al motilinei. Motilina stimulează secreția de insulină la doze mai mici decât sunt necesare pentru a stimula activitatea contractilă gastrică . Deoarece nu există receptori de motilină în pancreas, [202] acțiunile motilinei și moleculelor asemănătoare motilidei asupra secreției de insulină sunt cel mai probabil mediate de căile muscarinici vagal-colinergice legate de receptorii serotonergici, un mecanism comun în efectul stimulator al motilinei asupra contracției musculare în stomac și asupra secreției de polipeptide pancreatice din pancreasul endocrin. [202-204] Eritromicina pare să fie capabilă să stimuleze secreția de insulină dependentă de glucoză, precum și mediată vagal , defecte frecvente întâlnite la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Eritromicina administrată pe cale orală are un efect antidiabetogen și, prin urmare, derivații de eritromicină cărora le lipsește activitatea antibacteriană ar putea avea valoare terapeutică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. [205] Eritromicina administrată oral timp de 1 sau 4 săptămâni îmbunătățește controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în doze mai mici (600 până la 1200 mg/zi) decât cele utilizate pentru activitatea antibacteriană a compusului. Eritromicina îmbunătățește eliberarea de insulină, atât bazală, cât și stimulată de glucoză. [205] De asemenea, eritromicina accelerează golirea gastrică întârziată asociată cu diferite afecțiuni medicale, cum ar fi diabetul zaharat, terapia cancerului, afecțiunile postvagotomie și scleroza sistemică progresivă. [202, 206]

Tratamentul cu virusul imunodeficienței umane

Diabetul de tip 2 este o preocupare tot mai mare pentru populația infectată cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Introducerea cu succes a terapiei antiretrovirale combinate pentru tratarea infecției cu HIV cu speranță de viață prelungită a condus la apariția mai multor afecțiuni cronice, inclusiv diabet și BCV. La pacienții infectați cu HIV, prezența diabetului concomitent este asociată cu o rată de infarct miocardic de 2,3 până la 2,4 ori mai mare decât la cei fără diabet, [207] și o rată de CAD de 2,4 ori mai mare. [208] Mecanismul care stă la baza riscului crescut de diabet la pacienții infectați cu HIV este multifactorial. [209, 210] Influențele specifice HIV pot juca un rol, inclusiv factorii legați de inflamația cronică și terapia antiretrovială, cum ar fi interferența proteazei și inhibitorilor nucleozidici de revers transcriptază cu metabolismul glucozei și lipidelor, pierderile de grăsime subcutanată și adipozitatea abdominală crescută. [211, 212] În rândul pacienților infectați cu HIV, factorii de risc dominanti pentru pacienții cu diabet îi reflectă în general pe cei ai populației generale: vârstă înaintată, IMC mai mare, HDL-C mai scăzut, trigliceride mai mari, rasă minoritară sau etnie neagră sau asiatică și sex masculin. Rapoartele anterioare au descris că expunerea la protează și, de asemenea, la inhibitori nucleozidici de revers transcriptază sau non-nucleozidici de revers transcriptază [213-215] afectează diferențial prevalența și incidența diabetului.

Estrogen

Studiile au investigat asocierile dintre consumul de estrogen și incidența diabetului. Analiza post-hoc a Studiului de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS) a raportat că terapia combinată cu estrogen și progesteron a fost asociată cu o reducere semnificativă a incidenței diabetului zaharat de la 9,5% la 6,2% față de placebo. [216] Studiul de sănătate al asistentelor a constatat că, pe parcursul a 12 ani, consumul actual de estrogen a fost asociat cu o incidență semnificativ mai scăzută a diabetului, comparativ cu pacienții care nu au folosit

niciodată estrogen. [217] Dintre alte studii de cohortă, [218 _ 221] doar unul a raportat o reducere semnificativă ajustată în funcție de covariabilă a incidenței diabetului la utilizatorii terapiei de substituție cu estrogeni, comparativ cu neutilizatorii. Este important de subliniat faptul că mai multe studii nu au reușit să se ajusteze pentru covariabile potențial importante, cum ar fi istoricul familial, greutatea sau măsurătorile de bază ale glucozei.

Agenți antineoplazici

Factorii potențiali care declanșează hiperglicemia cu cancer și/sau regimuri antineoplazice includ infiltrarea directă a pancreasului de către celulele leucemice, disfuncția celulelor beta indusă de agenți chimioterapeutici precum L-asparaginaza și rezistența crescută la insulină și gluconeogeneza hepatică secundară glucocorticoizilor. Majoritatea pacienților au o formă tranzitorie de diabet indus de medicamente care pare să se rezolve după întreruperea sau reducerea treptată a terapiei, cum ar fi glucocorticoizii. Pe măsură ce pacienții primesc transplant de organe, măduvă osoasă și celule stem, ratele diabetului indus de medicamente pot fi în creștere, paralel cu ratele crescânde de obezitate și diabet de tip 2. [222–224] Terapiile implicate în mod obișnuit în diabetul indus de medicamente (glucocorticoizi, tacrolimus, L-asparaginaza, ciclosporină) sunt adesea utilizate la primitorii de transplant de organe.

TRATAMENT INVAZIV PENTRU PREVENIRE SAU DIABET REVERS

Chirurgie bariatrica

Pierderea în greutate majoră și durabilă este neobișnuită cu abordările medicale și/sau comportamentale, iar controlul glicemic adecvat rămâne adesea evaziv. [225] Clinicienii observă că operațiile bariatrice pot rezolva în mod dramatic diabetul de tip 2, adesea cu mult înainte și disproporționat cu pierderea în greutate postoperatorie. Într-adevăr, operațiile bariatrice, în special variantele de bypass intestinal, exercită efecte antidiabetice puternice. [226, 227] În prezent, cinci proceduri chirurgicale bariatrice sunt considerate terapii acceptabile pentru pacienții corespunzători: bypass gastric roux-en-Y (RYGB); benzi gastrice reglabile laparoscopice (LAGB); gastrectomie laparoscopică cu sleeve (LSG); devierea biliopancreatică (BPD); și BPD cu comutator duodenal. Pierderea în greutate după procedurile RYGB, LAGB și LSG este cauzată în primul rând de o scădere a aportului de energie, deoarece există puțină sau deloc malabsorbție după aceste proceduri, iar pierderea în greutate după BPD cu sau fără schimbarea duodenală este rezultatul unei combinații între aportul scăzut de energie și malabsorbția nutrienților.

Superioritatea terapeutică a chirurgiei bariatrice față de terapia medicală a fost demonstrată în trei studii prospective controlate randomizate de 1 an sau 2 ani. [228–230] Într-un studiu, 73% dintre pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală LAGB, spre deosebire de doar 13% din grupul de terapie cu stilul de viață medical, au obținut remisiunea diabetului de tip 2. [228] În cel de-al doilea studiu, 42% dintre pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală RYGB și 37% care au suferit LSG, dar numai 12% dintre pacienții tratați cu terapie medicală intensivă au obținut remiterea diabetului. [229] În cele din urmă, în cel de-al treilea studiu, 95% dintre pacienții care au suferit BPD și 75% dintre cei care au suferit o intervenție chirurgicală RYGB (cu aceeași pierdere în greutate), dar niciun pacient randomizat pentru terapia medicală convențională nu a obținut remisiunea diabetului de tip 2. [230]

Ratele de remisie a diabetului pe termen scurt până la moderat au fost raportate a fi de 80% până la 85% după RYGB și chiar mai mari după BPD. [231] Două studii controlate randomizate care compară procedurile de chirurgie bariatrică cu terapia medicală pentru tratarea diabetului de tip 2 timp de 1 până la 2 ani, incluzând pacienți sub pragul obișnuit al IMC pentru intervenție chirurgicală (IMC < 35 kg/m^2 cu comorbidități sau < 40 kg/m^2 fără comorbidități), au evidențiat că intervenția chirurgicală a condus la o reducere mai bună a riscului de reducere a glicemiei și a riscului cardiovascular. tori, cu rate aparent acceptabile de complicații. [229, 230]

Mingrone și colegii [230] au examinat RYGB și BPD, în timp ce Schauer și colegii au [229] a studiat RYGB și gastrectomia cu mânecă, toate acestea fiind comparate cu terapia medicală în stil de viață la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Ambele studii au arătat rezultate mai bune după intervenția chirurgicală în ceea ce privește remisia diabetului zaharat, îmbunătățirea controlului glicemic și reducerea factorilor de risc cardiovascular, cum ar fi dislipidemia și hipertensiunea arterială. În primul studiu, ratele de remisie postchirurgicală a diabetului au fost spectaculoase: 75% după RYGB, 95% după BPD și 0% numai cu terapia medicală a stilului de viață. [230] Rezultatele au părut mai puțin izbitoare în cel de-al doilea studiu: 42%, 37% și 12% controlul diabetului după RYGB, gastrectomie cu mânecă și, respectiv, terapie medicală pentru stilul de viață. [229] Această eterogenitate între studii este probabil rezultatul diferențelor dintre obiectivul principal, care în studiul realizat de Mingrone și colegii a fost o valoare a hemoglobinei glicate (HbA1c) sub 6,5% la pacienții fără toate medicamentele pentru diabet, spre deosebire de 6,0% sau mai puțin (cu sau fără medicamente) în studiul realizat de Schauer și colegii. În timp ce mai puțini pacienți au atins obiectivul mai strict al ultimului studiu, scăderea HbA1c după proceduri chirurgicale a fost demnă de remarcat (de la aproximativ 9,4% la aproximativ 6,5%), cu o scădere importantă a medicamentelor pentru scăderea glicemiei.

Au fost identificate caracteristici specifice care prezic răspunsul diabetului de tip 2 la pierderea în greutate indusă de intervenții chirurgicale în rândul pacienților supuși unei intervenții chirurgicale RYGB. Mai mulți factori au fost asociați cu eșecul tratamentului: durata mai lungă a diabetului de tip 2, scăderea inadecvată în greutate postoperatorie, diabetul mai sever care necesită terapie cu insulină înainte de operație și vârsta mai înaintată. Este important că remisia precoce nu se traduce neapărat în succes pe termen lung, iar recidiva poate apărea. Datele din cadrul studiului observațional pe termen lung Swedish Obeze Subjects (SOS), care a evaluat efectul intervenției chirurgicale bariatrice la 4047 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, au constatat că jumătate din cei 72% dintre pacienții care au obținut remisiunea diabetului la 2 ani după operație au rămas în remisie la 10 ani. [232] Motivele precise ale reapariției diabetului nu sunt cunoscute, dar sunt probabil legate de recidiva pierderii în greutate, deoarece recidiva sau agravarea diabetului de tip 2 este asociată cu recăpătarea în greutate.

Un factor de confuzie important în interpretarea eficacității chirurgiei bariatrice în managementul diabetului de tip 2 este absența unei definiții uniforme a „remisiunii” sau „rezolvării” diabetului, iar criteriile diferite au fost utilizate în diferite studii. Remisiunea a fost definită cel mai adesea ca retragerea tuturor medicamentelor pentru diabet, în combinație cu niveluri normale de glucoză plasmatică a jeun (cuprinzând de la < 100 la < 126 mg/dL) și/sau un nivel normal de HbA1c (cuprinzând de la < 6% la < 7%). [227] Evident, diferențele în definiția remisiunii între studii vor duce la diferențe în ratele estimate de remisie. Cu toate acestea, rata de remisie a diabetului de tip 2 nu este aceeași cu toate procedurile chirurgicale bariatrice. Rezultatele unei meta-analize care au implicat aproximativ 8000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au constatat că rata rezoluției diabetului zaharat a fost mult mai mare la pacienții care au suferit proceduri chirurgicale care au implicat devierea anatomică a tractului gastrointestinal superior (BPD și RYGB: rate de rezoluție de 95% și, respectiv, 80%) decât în procedurile care implicau o abordare restrictivă de 57%. [231, 233]

Costurile medicale pentru un pacient cu diabet de tip 2 sunt

mai mari decât costurile pentru un pacient fără diabet. Costurile anuale estimate pentru gestionarea unui pacient cu diabet zaharat în Statele Unite

(13.243 USD) sunt de peste cinci ori mai mari decât un pacient fără diabet (2560 USD). [234] Cele mai mari componente ale costurilor sunt îngrijirea în spital (50%), medicamentele și consumabilele (12%), rețetele de vânzare cu amănuntul pentru tratarea complicațiilor (11%) și vizitele la cabinetul medicului (9%). [234] Avantajele chirurgiei bariatrice în ceea ce privește diabetul se traduc prin beneficii economice considerabile. Costurile de intervenție chirurgicală pentru operația laparoscopică pot fi recuperate complet după 26 de luni. Aceste date sugerează că terapia chirurgicală este mai eficientă din punct de vedere clinic și, în cele din urmă, mai puțin costisitoare decât terapia standard pentru pacienții cu diabet cu IMC de 35 kg/m2 [sau] mai mare. [235] Acest lucru a fost raportat și în Canada, unde acoperirea sistemului de sănătate diferă de cea din Statele Unite. Costurile inițiale ale intervenției chirurgicale pot fi amortizate în 3,5 ani. [236]

Efectele metabolice observate în urma unor proceduri implică mecanisme antidiabetice independente de greutate. [226] , [227] Aceste beneficii rezultă în parte din mecanisme dincolo de aportul redus de alimente și greutatea corporală, deoarece îmbunătățirile glicemice preced pierderea substanțială în greutate. Mingrone și colegii [230] a constatat că toți pacienții operați au obținut controlul glicemic fără medicamente pentru diabet în numai 15 zile după operație. Schauer și colegii [229] au raportat că utilizarea medicamentelor pentru diabet a scăzut postoperator , cu mult înainte de a avea loc pierderea maximă în greutate. Studii recente coroborează un număr tot mai mare de dovezi care arată că mecanismele independente de greutate contribuie la remiterea diabetului după unele proceduri bariatrice. [227] , [237] Această noțiune se bazează în principal pe (1) efectele postoperatorii timpurii ale intervenției chirurgicale RYGB asupra controlului glicemic, (2) eficacitatea pe termen lung a diferitelor proceduri chirurgicale asupra rezoluției diabetului de tip 2 , (3) efectul intervenției chirurgicale bypass duodenojejunal (DJB), care ocolește tractul superior, dar cauzează pierderea ponderală a tractului gastro-intestinal (4) minim. glucoză sau ingestia de mese mixte și (5) bypass al tractului gastrointestinal superior la modelele de rozătoare. Operațiile care redirecționează chimul în așa fel încât duodenul și jejunul proximal să fie ocolite, ducând la livrarea chimului direct în jejun, pot fi o cale fiziopatologică promițătoare în gestionarea diabetului.

Excluderea duodenală nechirurgicală

O abordare alternativă ar fi duplicarea efectelor bypass-ului gastric sau a procedurii BPD prin devierea chimului din intestinul subțire proximal. Căptușeala de bypass duodenojejunal (DJBL) este o căptușeală intestinală plasată și detașabilă endoscopic, dezvoltată pentru a obține excluderea duodenală și pentru a promova o pierdere semnificativă în greutate dincolo de o simulare minimă. DJBL este un dispozitiv de fluoropo-limer impermeabil de 60 cm, care, după desfășurarea endoscopică în duodenul proximal, funcționează pentru a preveni contactul alimentelor parțial digerate cu intestinul proximal, similar cu RYGB, dar fără restricții gastrice. Secrețiile biliare și pancreatice trec de-a lungul peretelui exterior al căptușelii și se amestecă cu chimul care iese distal de căptușeală în jejun. Pierderea medie în greutate este în medie de aproximativ 10 kg după 12 săptămâni cu remisiunea diabetului la mai mulți pacienți. [238] - [240] Se pare că există o curbă de învățare procedurală de cinci până la șapte proceduri. [240] Majoritatea evenimentelor adverse legate de DJBL sunt ușoare sau moderate la pacienții cu implantare. Multe dintre evenimentele adverse care apar în primele 2 săptămâni reflectă probabil adaptarea la DJBL. Sângerarea ușoară este un eveniment advers așteptat asociat cu ancorarea dispozitivului în pilorul gastric.

REZUMAT

În ceea ce privește medicamentele cardiovasculare, deși nu sunt definitive , dovezile disponibile din cercetările de bază și - studiile clinice sugerează un efect potențial benefic asupra incidenței diabetului pentru inhibitorii sistemului RAAS, un - efect neutru pentru blocanții canalelor de calciu și un efect dăunător pentru diureticele tiazidice, beta-blocantele nevasodilatatoare, niacină și statine. Beta-blocantele vasodilatatoare au un număr de efecte glicometabolice favorabile, deși efectul lor în diabetul incident nu a fost pe deplin explorat.

Agenții potențial diabetogeni nu ar trebui refuzați pacienților cu indicații convingătoare pentru aceste medicamente din cauza temerilor că nivelul glucozei din sânge va crește. Într-adevăr, s-a dovedit bine că beta-blocantele reduc morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la pacienții post-infarct miocardic și la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică cronică. Aceștia ar trebui să fie luați în considerare printre agenții de primă linie la astfel de populații de pacienți. La pacienții cu diabet și nefropatie, inhibitorii ECA sau BRA sunt considerați a fi terapie de primă linie. La pacienții cu nefropatie, inhibitorii ECA au fost asociați cu o reducere a morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții cu diabet. Deoarece pacienții hipertensivi cu glucoză a jeun afectată sau toleranță la glucoză afectată sunt de obicei obezi cu mai multe comorbidități, mulți vor necesita terapie antihipertensivă multimedicamente. Prin urmare, alegerea agentului inițial nu este la fel de importantă ca asigurarea faptului că obiectivele de tratament al tensiunii arteriale sunt atinse. Potențialul diabetogenic al diureticelor tiazidice și al beta-blocantelor nevasodilatatoare poate fi minimizat prin utilizarea celei mai mici doze eficiente posibile. În plus, reducerea la minimum a hipokaliemiei cu tiazide și utilizarea agenților selectivi pentru receptorii alfa $_1$ -adrenergici sau agenții cu activitate concomitentă de beta $_2$ -blocant va limita, de asemenea, efectele dăunătoare ale tiazidelor și beta-blocantelor asupra nivelului de glucoză din sânge. Orientările Societății Europene de Hipertensiune și Societății Europene de Cardiologie notează că, în comparație cu beta-blocantele nevasodilatatoare, beta-blocantele vasodilatatoare au mai puține sau nu au efecte dismetabolice și sunt mai puțin susceptibile de a provoca diabet nou debut. [241] În plus, liniile directoare ale Asociației Americane a Endocrinologilor Clinici afirmă că beta-blocantele de generația a treia (carvedilol și nebivolol) induc vasodilatația și cresc sensibilitatea la insulină și, ca urmare, sunt deosebit de adecvate pentru tratamentul pacienților cu diabet. [242] Managementul dislipidemiei este, de asemenea, foarte important la pacientul cu diabet. Statinele nu trebuie reținute pe baza unui risc potențial, mic, de apariție a diabetului zaharat în timpul terapiei pe termen lung.

Câteva alte studii globale mari au arătat în mod clar că terapiile medicamentoase necardiovasculare, inclusiv metformină, acarboză și glitazone, pot reduce, de asemenea, incidența diabetului. Unele dintre aceste studii au raportat, de asemenea, o creștere semnificativă a probabilității regresiei disglicemiei la normoglicemie. Toate studiile finalizate de prevenire a diabetului au studiat indivizi pe o perioadă de 3 până la 4 ani, după care aplicarea oficială a intervenției a fost oprită. Cu toate acestea, deoarece diabetul este o boală pe tot parcursul vieții, este clar important din punct de vedere clinic dacă efectul unei expuneri relativ scurte la o intervenție de prevenire a diabetului este susținut.

Chirurgia bariatrică cu pierderea sa substanțială în greutate reduce incidența diabetului la pacienții supraponderali rezistenți la insulină și este asociată cu remiterea diabetului la un procent mare de pacienți. Deși chirurgia bariatrică pare a fi un mijloc eficient de prevenire și/sau

inversând diabetul de tip 2, nu poate fi considerat un răspuns practic la epidemia mondială de diabet. În plus, chirurgia bariatrică este asociată cu potențialul de consecințe metabolice adverse atât imediate, cât și pe termen lung. Luând în considerare utilitatea chirurgiei bariatrice, este, de asemenea, important să recunoaștem că este necesară o monitorizare pe termen lung înainte ca un efect terapeutic benefic să poată fi atribuit la pacienții cu diabet zaharat din cauza potențialului de recăpătare în greutate care a fost observat după unele proceduri chirurgicale.

În general, cel mai important obiectiv în managementul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 ar trebui să fie atingerea țintelor de tratament conform ghidurilor și instituirea de terapii care s-a dovedit că reduc morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. Trebuie să rețineți că majoritatea pacienților cu diabet zaharat sunt supraponderali sau obezi și vor avea nevoie de mai mult de un medicament pentru a atinge obiectivele de tensiune arterială și doze mari de statine pentru a atinge obiectivele lipidice. La acești indivizi, alegerea terapiei inițiale este mai puțin importantă decât asigurarea că factorii de risc sunt tratați în timp util și agresiv. Gestionarea obezității este, de asemenea, esențială la pacienții cu diabet.

Referințe

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale, *hipertensiunea arterială* 42 (6): 1206 – 1252, 2003.
2. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS și colab.: Prevalența hipertensiunii comorbide și a dislipidei miei și a bolilor cardiovasculare asociate, *Am J Manag Care* 10(12):926 – 932, 2004.
3. Garcia-Puig J, Ruilope LM, Luque M și colab.: Metabolismul glucozei la pacienții cu hipertensiune esențială , *Am J Med* 119(4):318 – 326, 2006.
4. Mitrakou A, Kelley D, Veneman T și colab: Contribuția metabolismului anormal al glucozei musculare și hepatice la hiperglicemia postprandială în NIDDM, *Diabetes* 39(11):1381 – 1390, 1990.
5. Ferranini E, Simonson DC, Katz LD și colab.: Dispoziția unei încărcături orale de glucoză la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent, *Metabolism* 37(1):79 – 85, 1988.
6. Studiu prospectiv asupra diabetului din Marea Britanie 16. Prezentare generală a terapiei de 6 ani a diabetului de tip II: o boală progresivă. UK Prospective Diabetes Study Group, *Diabetes* 44(11):1249 – 1258, 1995.
7. Fonseca VA: Efectele beta-blocantelor asupra metabolismului glucozei și lipidelor, *Curr Med Res Opin* 26 (3):615 – 629, 2010.
8. Cowie CC, Harris MI, Silverman RE și colab: Efectul factorilor de risc multipli asupra diferențelor dintre albi și negri în prevalența diabetului zaharat non-insulino-dependent în Statele Unite, *Am J Epidemiol* 137(7):719 – 732, 1993.
9. Egede LE, Dagogo-Jack S: Epidemiology of type 2 diabet: focus on etnic minorities, *Med Clin North Am* 89(5):949 – 975, 2005, viii.
10. McNeely MJ, Boyko EJ: Prevalența diabetului de tip 2 la americanii din Asia: rezultatele unui sondaj național de sănătate, *Diabetes Care* 27(1):66 – 69, 2004.
11. Brancati FL, Kao WH, Folsom AR și colab.: Incident de diabet zaharat de tip 2 la adulții afro-americani și albi: studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități, *JAMA* 283(17):2253 – 2259, 2000.
12. Shai I, Jiang R, Manson JE, et al: Etnie, obezitate și risc de diabet de tip 2 la femei: un studiu de urmărire pe 20 de ani, *Diabetes Care* 29(7):1585 – 1590, 2006.
13. Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD, et al: Increased incidence of type II diabet mellitus in Mexican Americans, *Diabetes Care* 14(2):102 – 108, 1991.
14. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD și colab.: Prevalența diabetului zaharat și a glicemiei a jeun afectate la adulți din populația SUA: National Health and Nutrition Examination Survey 1999 – 2002, *Dia betes Care* 29(6):1263 – 1268, 2006.
15. Cowie CC, Rust KF, Ford ES și colab.: Contabilitatea completă a diabetului și pre-diabetului în populația SUA în 1988 – 1994 și 2005 – 2006, *Diabetes Care* 32(2):287 – 294, 2009.
16. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD și colab: Prevalența diabetului și riscul ridicat de diabet folosind criteriile A1C în populația SUA în 1988 – 2006, *Diabetes Care* 33(3):562 – 568, 2010.
17. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC și colab.: Prevalența diabetului zaharat, glucoza a jeun afectată și toleranța afectată la glucoză la adulții din SUA. Al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției, 1988 – 1994, *Diabetes Care* 21(4):518 – 524, 1998.
18. Nichols GA, Arondekar B, Herman WH: Costurile de îngrijire medicală la un an după identificarea hiperglicemiei sub pragul pentru diabet, *Med Care* 46(3):287 – 292, 2008.
19. Nichols GA, Brown JB: Costurile mai mari de îngrijire medicală însoțesc glicemia insuficientă, *Diabetes Care* 28(9):2223 – 2229, 2005.
20. Dall TM, Zhang Y, Chen YJ, et al: The economic burden of diabetes, *Health Aff (Millwood)* 29 (2):297 – 303, 2010.
21. Zhang Y, Dall TM, Mann SE, et al: Costurile economice ale diabetului nediagnosticat, *Popul Health Manag* 12(2):95 – 101, 2009.
22. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A și colab.: Creșterea în greutate ca factor de risc pentru diabetul zaharat clinic la femei , *Ann Intern Med* 122(7):481 – 486, 1995.
23. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al: Obezitatea, distribuția grăsimilor și creșterea în greutate ca factori de risc pentru diabetul clinic la bărbați, *Diabetes Care* 17(9):961 – 969, 1994.
24. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al: Ramipril and the development of diabet, *JAMA* 286 (15):1882 – 1885, 2001.
25. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG și colab.: Enalapril reduce incidența diabetului zaharat la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: informații din Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), *Circulation* 107(9):1291 – 1296, 2003.
26. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al: Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în boala coronariană stabilă, *N Engl J Med* 351(20):2058 – 2068, 2004.
27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al: Efectele candesartanului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: programul CHARM-Overall, *Lancet* 362(9386):759 – 766, 2003.
28. Lithell H, Hansson L, Skoog I, și colab: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principalele rezultate ale unui studiu randomizat de intervenție dublu-orb, *J Hypertens* 21 (5): 875 – 886, 2003.
29. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al: Rezultate la pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat tratați cu regimuri bazate pe valsartan sau amlodipină: studiul randomizat VALUE, *Lan cet* 363(9426):2022 – 2031, 2004.
30. Padwal R, Laupacis A: Terapia antihipertensivă și incidența diabetului de tip 2: o revizuire sistematică, *Diabetes Care* 27(1):247 – 255, 2004.
31. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, și colab.: De ce blocarea sistemului renină-angiotensină reduce incidența diabetului cu debut nou, *J Hypertens* 23(3):463 – 473, 2005.
32. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K și colab.: Blocarea angiotensinei previne diabetul de tip 2 prin formarea celulelor adipoase, *Hypertension* 40(5):609 – 611, 2002.
33. Kon V, Jabs K: Angiotensin in atherosclerosis, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13(3):291 – 297, 2004.
34. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI și colab.: Identificarea telmisartanului ca un antagonist unic al receptorului de angiotensină II cu activitate selectivă de modulare a PPARgamma, *Hipertensiune* 43 (5): 993 – 1002, 2004.
35. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al: Hipertensiunea și terapia antihipertensivă ca factori de risc pentru diabetul zaharat de tip 2. Atherosclerosis Risk in Communities Study, *N Engl J Med* 342 (13):905 – 912, 2000.
36. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol, *Lancet* 359(9311):995 – 1003, 2002.
37. Messerli FH, Grossman E: beta-blocante în hipertensiune arterială: este carvedilolul diferit? *Am J Cardiol* 93 (9A):7B – 12B, 2004.
38. Frishman WH: O perspectivă istorică a dezvoltării blocantelor B-adrenergice, *J Clin Hypertens* 9 (Suppl. s4): 19 – 27, 2007.
39. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al: Efectul diferențial al tratamentului cronic cu doi agenți beta-blocant asupra sensibilității la insulină: studiul carvedilol-metoprolol, *J Hypertens* 14(4): 489 – 494, 1996.
40. Lithell HO: Efectul medicamentelor antihipertensive asupra metabolismului insulinei, glucozei și lipidelor, *Diabetes Care* 14(3):203 – 209, 1991.
41. Aberg H, Morlin C, Lithell H: Diferite efecte metabolice pe termen lung ale enalaprilului și atenololului la pacienții cu hipertensiune ușoară. EGTA Group, *J Hum Hypertens* 9(2):149 – 153, 1995.
42. Helgeland A, Strommen R, Hagelund CH și colab.: Enalapril, atenolol și hidroclorotiazidă în hipertensiunea ușoară până la moderată. Un studiu comparativ multicentric în practica generală în Norvegia, *Lancet* 1(8486):872 – 875, 1986.
43. Jacob S, Klimm HJ, Rett K și colab.: Efectele moxonidinei vs. metoprolol asupra tensiunii arteriale și controlului metabolic la subiecții hipertensivi cu diabet de tip 2, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112(6):315 – 322, 2004.
44. Berglund G, Andersson O, Widgren B: Tratamentul antihipertensiv în doze mici cu un diuretic tiazidic nu este diabetogen. Un studiu controlat de 10 ani cu bendroflumetiazid, *Acta Med Scand* 220(5):419 – 424, 1986.
45. Propranolol sau hidroclorotiazidă în monoterapie pentru tratamentul inițial al hipertensiunii arteriale. IV. Efect asupra glucozei plasmatice și toleranței la glucoză. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihipertensive Agents, *Hypertension* 7(6 Pt 1):1008 – 1016, 1985.
46. Sourgens H, Schmidt J, Derendorf H: Comparația efectelor talinololului și atenololului asupra tensiunii arteriale în raport cu parametrii metabolici ai lipidelor și glucozei. Rezultatele studiului TALIP, *Int J Clin Pharmacol Ther* 41(1):22 – 29, 2003.
47. Chrysant SG, Chappel C, Farnham DJ și colab.: Efecte antihipertensive și metabolice ale regimurilor de atenolol unice și combinate, *J Clin Pharmacol* 32(1):61 – 65, 1992.
48. Ruilope LM: Comparația unui nou beta-blocant vasodilatator, carvedilol, cu atenolol în tratamentul hipertensiunii esențiale ușoare până la moderate, *Am J Hypertens* 7(2):129 – 136, 1994.
49. Bagatin J, Sardelic S, Pivac N și colab.: Comparație între clortalidone, propranolol și bopindolol în tratamentul de șase luni al hipertensiunii arteriale, *IntJ Clin Pharmacol Res* 18(2):73 – 78, 1998.
50. Perez-Stable EJ, Coates TJ, Baron RB și colab: Comparația unui program de modificare a stilului de viață cu utilizarea propranololului în managementul hipertensiunii diastolice, *J Gen Intern Med* 10(8):419 – 428, 1995.
51. Haenni A, Lithell H: Tratamentul cu un beta-blocant cu beta 2-agonism îmbunătățește metabolismul glucozei și lipidelor în hipertensiunea esențială, *Metabolism* 43(4):455 – 461, 1994.
52. Pedersen ME, Cockcroft JR: Beta-blocantele vasodilatatoare, *Curr Hypertens Rep* 9(4):269 – 277, 2007.
53. Owada A, Suda S, Hata T, et al: Efectele bisoprololului, un beta1-blocant selectiv, asupra metabolismului glucozei prin administrare pe termen lung în hipertensiunea esențială, *Clin Exp Hypertens* 23 (4): 305 – 316, 2001.
54. Sarafidis PA, Bakris GL: Tratamentul antihipertensiv cu beta-blocante și spectrul controlului glicemic, *QJM* 99(7):431 – 436, 2006.
55. Tang WH: O revizuire critică a terapiei anti-adrenergice la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat, *Vasc Health Risk Manag* 3(5):639 – 645, 2007.
56. DeFronzo RA, Mandarino L, Ferrannini E: Patogeneza metabolică și moleculară a diabetului zaharat de tip 2. În DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, editori: *International textbook of diabetes mellitus* , ed 3., Chichester, UK, 2004, John Wiley & Sons Ltd, pp 359 – 373.
57. Eficacitatea atenololului și captoprilului în reducerea riscului de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group, *BMJ* 317 (7160):713 – 720, 1998.
58. Rossner S, Taylor CL, Byington RP și colab.: Tratament pe termen lung cu propranolol și modificări ale greutății corporale după infarctul miocardic, *BMJ* 300(6729):902 – 903, 1990.
59. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al: Terapia beta-blocante și simptome de depresie, oboseală și disfuncție sexuală, *JAMA* 288(3):351 – 357, 2002.
60. Egan BM, Basile J, Chilton RJ, et al: Cardioprotection: the role of beta-blocker therapy, *J Clin Hypertens (Greenwich)* 7(7):409 – 416, 2005.
61. Bell DS: Optimizarea tratamentului diabetului și bolilor cardiovasculare cu alfa, beta-blocare combinată, *Curr Med Res Opin* 21(8):1191 – 1200, 2005.
62. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE și colab.: Efectele metabolice ale carvedilolului vs metoprolol la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 292 (18): 2227 – 2236, 2004.
63. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, și colab.: Modificări ale greutății corporale cu utilizarea beta-blocantelor: rezultate din GEMINI, *Am JMed* 120(7):610 – 615, 2007.
64. Kveiborg B, Hermann TS, Major-Pedersen A și colab.: Metoprololul în comparație cu carvedilolul deteriorează funcția endotelială stimulată de insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 - un studiu randomizat, *Cardiovasc Diabetol* 9:21, 2010.
65. Pischon T, Sharma AM: Utilizarea beta-blocantelor în hipertensiunea obezității: rolul potențial al creșterii în greutate, *Obes Rev* 2(4):275 – 280, 2001.
66. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG și colab.: Comparația dintre carvedilol și metoprolol asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu controlat randomizat, *Lancet* 362(9377): 7 – 03, 7-13.
67. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A și colab.: Efectele metoprololului și carvedilolului asupra - diabetului zaharat preexistent și nou la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: date din Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET), *Heart* 93(8):968 – 973, 2007.
68. Agabiti RE, Rizzoni D: Profilul metabolic al nebivololului, un antagonist al receptorilor beta-adrenergici cu caracteristici unice, *Drugs* 67(8):1097 – 1107, 2007.
69. Kozlovski VI, Lomnicka M, Chlopicki S: Nebivovolul și carvedilolul induc o vasodilatație coronariană dependentă de NO care este puțin probabil să fie mediată de ATP extracelular în inima izolată de cobai, *Pharmacol Rep* 58 (Suppl): 103 – 110, 2006.

70. Giugliano D, Marfella R, Acampora R și colab.: Efectele perindoprilului și carvedilolului asupra funcțiilor vasculare dependente de endoteliu la pacienții cu diabet și hipertensiune arterială, *Diabetes Care* 21 (4): 631 – 636, 1998.
71. González MI: Adrenoreceptori, funcția endotelială și profilul lipidic: efectele atenololului, dox azosinului și carvedilolului, *Coron Artery Dis* 5(11):909 – 918, 1994.
72. Toda N: Blocante vasodilatatoare a receptorilor beta-adrenergici ca terapii cardiovasculare, *Pharmacol Ther* 100(3):215 – 234, 2003.
73. Dandona P, Ghanim H, Brooks DP: Activitatea antioxidantă a carvedilolului în bolile cardiovasculare, *J Hypertens* 25(4):731 – 741, 2007.
74. Maggi E, Marchesi E, Covini D, et al: Protective effects of carvedilol, a vasodilating beta adrenoceptor blocker, against in vivo low density lipoprotein oxidation in essential hyperten sion , *J Cardiovasc Pharmacol* 27(4):532 – 538, 1996.
75. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H și colab.: Efecte comparative ale nebivololului și metoprololului asupra stresului oxidativ, rezistenței la insulină, adiponectinei plasmatice și nivelurilor solubile de P-selectină la pacienții hipertensivi, *J Hypertens* 24(3):591 – 596, 2006.
76. Kusljugic Z, Divkovic K, Barakovic F și colab.: Efectele nebivololului asupra hipertensiunii arteriale — studiu multicentric Bosnia și Herțegovina, *Bosn J Basic Med Sci* 5(1):42 – 51, 2005.
77. Schmidt AC, Graf C, Brixius K și colab.: Efectul de scădere a tensiunii arteriale al nebivololului la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat de tip 2: studiul YESTONO, *Clin Drug Investig* 27(12):841 – 849, 2007.
78. Ohman KP, Weiner L, von Schenck H și colab.: Efecte antihipertensive și metabolice ale nifedipinei și labetalolului în monoterapie și în combinație în hipertensiunea primară, *Eur J Clin Pharmacol* 29 (2): 149 – 154, 1985.
79. Siwach SB, Dahiya SS, Seth S și colab.: Effect of atenolol and labetalol on serum lipides, *J Assoc Physicians India* 41(5):293 – 294, 1993.
80. Reacții adverse la bendrofluazid și propranolol pentru tratamentul hipertensiunii ușoare. Raportul Grupului de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală privind hipertensiunea ușoară până la moderată, *Lancet* 2(8246):539 – 543, 1981.
81. Studiul Consiliului de Cercetare Medicală a tratamentului hipertensiunii la adulții în vârstă: rezultate principale. Grupul de lucru MRC, *BMJ* 304(6824):405 – 412, 1992.
82. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al: Intoleranța la glucoză în timpul terapiei diuretice la pacienții vârstnici hipertensivi. Un al doilea raport al Grupului de lucru european privind hipertensiunea arterială la vârstnici (EWPHE), *Postgrad Med J* 62(732):919 – 924, 1986.
83. Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR: Diabet, toleranță afectată la glucoză și rezistență la insulină cu diuretice, *Eur Heart J* 13 (Suppl G): 68 – 71, 1992.
84. Duarte JD, Cooper-DeHoff RM: Mecanisme pentru scăderea tensiunii arteriale și efectele metabolice ale tiazidelor și diureticelor asemănătoare tiazidei, *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8(6):793 – 802, 2010.
85. Sica DA: Diuretic-related side effects: development and treatment, *J Clin Hypertens (Greenwich)* 6(9):532 – 540, 2004.
86. Elliott WJ, Meyer PM: Diabetul incident în studiile clinice ale medicamentelor antihipertensive: o meta-analiză de rețea, *Lancet* 369(9557):201 – 207, 2007.
87. Bia MJ, DeFronzo RA: Extrarenal potasium homeostasis, *Am J Physiol* 240(4):F257 – F268, 1981.
88. Carter BL, Einhorn PT, Brands M, și colab.: Disglicemia indusă de tiazide: apel pentru cercetare de la un grup de lucru de la Institutul Național de Inimă, Plămâni și Sânge, *Hipertensiune* 52(1):30 – 36, 2008.
89. Zillich AJ, Garg J, Basu S și colab.: Diuretice tiazidice, potasiu și dezvoltarea diabetului zaharat: o revizuire cantitativă, *Hypertension* 48(2):219 – 224, 2006.
90. Shafi T, Appel LJ, Miller ER III, și colab.: Modificări ale potasiului seric mediază diabetul indus de tiazide, *Hypertension* 52(6):1022 – 1029, 2008.
91. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS și colab.: Efectul pe termen lung al terapiei pe bază de diuretice asupra rezultatelor fatale la subiecții cu hipertensiune sistolica izolată cu și fără diabet, *Am J Cardiol* 95(1):29 – 35, 2005.
92. Eriksson JW, Jansson PA, Carlberg B, și colab.: Hidroclorotiazida, dar nu Candesartanul, agravează rezistența la insulină și provoacă acumularea de grăsime viscerală și hepatică: mecanismele pentru efectul de prevenire a diabetului zaharat al Candesartanului (MEDICA), *Hipertensiune* 52(6): 1030 , 100837.
93. Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshees AL, et al: Impactul obezității abdominale asupra incidenței efectelor metabolice adverse asociate cu medicamente antihipertensive, *Hipertensiune* 55 (1): 61 – 68, 2010.
94. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al: Dysfunctional adiposity and the risk of prediabet and type 2 diabetes in obeez adults, *JAMA* 308(11):1150 – 1159, 2012.
95. Barzilay JI, Davis BR, Pressel SL și colab.: Efectele pe termen lung ale diabetului zaharat incident asupra rezultatelor cardio-vasculare la persoanele tratate pentru hipertensiune arterială: studiul ALLHAT de extindere a diabetului, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5(2):153 – 162, 2012.
96. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM și colab.: Un antagonist de calciu vs o strategie de tratament al hipertensiunii arteriale non-antagonist de calciu pentru pacienții cu boală coronariană. Studiul internațional Verapamil-Trandolapril (INVEST): un studiu controlat randomizat, *JAMA* 290(21): 2805 – 2816, 2003.
97. Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT), *JAMA* 288(23):2981 – 2997, 2002.
98. Houston MC: Efectele medicamentelor antihipertensive asupra intoleranței la glucoză la hipertensivi non- -diabetici și diabetici, *Am Heart J* 115(3):640 – 656, 1988.
99. Lender D, Arauz-Pacheco C, Breen L, et al: O comparație dublu-orb a efectelor amlodipinei și enalaprilului asupra sensibilității la insulină la pacienții hipertensivi, *Am J Hypertens* 12(3):298 – 303, 1999.
100. Trost BN, Weidmann P: Efectele antagoniștilor de calciu asupra homeostaziei glucozei și a lipidelor serice la subiecții non-diabetici și diabetici: o revizuire, *J Hypertens Suppl* 5(4): S81 - S104, 1987.
101. Pitre M, Gaudreault N, Santure M, et al: Isradipine and insulina sensitivity in hypertensive rats, *Am J Physiol* 276 (6 Pt 1): E1038 – E1048, 1999.
102. Alvarsson M, Grill V: Impactul tratamentului cu acid nicotinic asupra secreției de insulină și a sensibilității la insulină la persoanele cu răspuns scăzut și ridicat la insulină, *Scand J Clin Lab Invest* 56(6):563 – 570, 1996.
103. Poynten AM, Gan SK, Kriketos AD și colab: Rezistența la insulină indusă de acidul nicotinic este legată de creșterea acizilor grași circulanți și de oxidarea grăsimilor, dar nu de conținutul de lipide musculare, *Metabolism* 52 (6):699 – 704, 2003.
104. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME și colab.: Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea niacinei o dată pe zi pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu diabetul de tip 2: rezultate ale evaluării controlului diabetului zaharat și evaluării eficacității studiului niaspan, *Arch Intern Med* 162 (14): 1568 – 20026, 1507.
105. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB și colab.: Efectul niacinei asupra nivelurilor de lipide și lipoproteine și control glicemic la pacienții cu diabet și boală arterială periferică: studiul ADMIT: un studiu randomizat. Studiu cu intervenții multiple pe boli arteriale, *JAMA* 284(10): 1263 – 1270, 2000.
106. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA și colab.: Siguranța și tolerabilitatea simvastatinului plus niacină la pacienții cu boală coronariană și colesterol cu lipoproteine cu densitate mare scăzută (Studiul de tratament HDL aterosclerozã), *Am J Cardiol* 93(3):307 – 312, 2004.
107. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T și colab.: Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine, *N Engl J Med* 365(24):2255 – 2267, 2011.
108. Conformitate ridicată a pacientului cu nicacină/laropiprant într-un studiu clinic mare: rezultate intermediare de siguranță și toleranță din studiul HPS-2 THRIVE lansat la congresul ESC 2012: tendințe de droguri în cardiologie , *Cardiovasc J Afr* 23(8):471, 2012.
109. Preiss D, Sattar N: Statinele și riscul de diabet cu debut nou: o revizuire a dovezilor recente, *Curr Opin Lipidol* 22(6):460 – 466, 2011.
110. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R și colab.: Utilizarea statinelor și riscul de diabet zaharat la femeile în post menopauză în Inițiativa pentru sănătatea femeilor, *Arch Intern Med* 172(2):144 – 152, 2012.
111. Sattar N, Preiss D, Murray HM și colab.: Statine și riscul de diabet incident: o meta- analiza colaborativă a studiilor randomizate cu statine, *Lancet* 375(9716):735 – 742, 2010.
112. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al: Terapia cu statine și riscul de a dezvolta diabet de tip 2 : o meta-analiză, *Diabetes Care* 32(10):1924 – 1929, 2009.
113. Mills EJ, Wu P, Chong G și colab.: Eficacitatea și siguranța tratamentului cu statine pentru bolile cardiovasculare: o meta-analiză de rețea a 170.255 de pacienți din 76 de studii randomizate, *QJM* 104(2):109 – 124, 2011.
114. Baker WL, Talati R, White CM, et al: Efectul diferit al statinelor asupra sensibilității la insulină la non- -diabetici: o revizuire sistematică și meta-analiză, *Diabetes Res Clin Pract* 87(1):98 – 107, 2010.
115. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG și colab.: Beneficiile cardiovasculare și riscurile diabetului zaharat ale terapiei cu statine în prevenția primară: o analiză din studiul JUPITER, *Lancet* 380(9841):565 – 571, 2012.
116. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al: actualizare din 2012 a ghidurilor Societății Canade de Cardiovasculare pentru diagnosticul și tratamentul dislipidemiei pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la adult, *Can J Cardiol* 29(2):151 – 167, 2013.
117. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, și colab.: Pravastatina și dezvoltarea diabetului zaharat: dovezi pentru un efect de tratament protector în Studiul de prevenire a coronarienilor în vestul Scoției, *Circulația 103* (3):357 – 362, 2001.
118. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouridis AD, et al: Tratamentul cu rosuvastatină este asociat cu o creștere a rezistenței la insulină la pacienții hiperlipidemici cu glicemie a jeun afectată, *Int J Clin Pract* 63(9):1308 – 1313, 2009.
119. Rizos CV, Milionis HJ, Kostapanos MS și colab.: Efectele rosuvastatinului combinat cu olmesartan, irbesartan sau telmisartan asupra indicilor metabolismului glucozei la adulții greci cu glucoză a jeun afectată, hipertensiune arterială și hiperlipidemie mixtă: un studiu deschis, randomizat, *deschis de 24 de săptămâni* ,32-293 : 505, 2010.
120. Koh KK, Sakuma I, Quon MJ: Efecte metabolice diferențiate ale statinelor distincte, *Atheroscleroza* 215 (1): 1 – 8, 2011.
121. Chamberlain LH: Inhibarea biosintezei izoprenoidelor cauzează rezistență la insulină în 3 T3-L1 adi pocite, *FEBS Lett* 507(3):357 – 361, 2001.
122. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al: Efectele statinelor asupra maturării adipocitelor și expresiei - transportorului de glucoză 4 (SLC2A4): implicații în controlul glicemic, *Diabetologia* 49 (8): 1881 – 1892, 2006.
123. Li G, Regazzi R, Roche E și colab.: Blocarea producției de mevalonat de către lovastatin atenuează potențarea bom besin și vasopresină a secreției de insulină indusă de nutrienți în celulele HIT-T15. Implicarea probabilă a proteinelor mici de legare a GTP, *Biochem J* 289 (Pt 2): 379 – 385, 1993.
124. Ishikawa M, Okajima F, Inoue N și colab.: Efecte distincte ale pravastatinului, atorvastatinului și simvastatinului asupra secreției de insulină dintr-o linie de celule beta, celule MIN6, *J Atheroscler Thromb* 13 (6): 329 - 335, 2006.
125. Yada T, Nakata M, Shiraishi T și colab.: Inhibarea de către simvastatină, dar nu pravastatina, a semnalizării citosolului Ca2+ indusă de glucoză și a secreției de insulină din cauza blocării canalelor de Ca2+ de tip L în celulele beta ale insulelor de șobolan, *Br J Pharmacol* 126(5):1203 , 12095.
126. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, et al: Simvastatin impairs exercise training adaptations, *J Am Coll Cardiol* 62(8):709 – 714, 2013.
127. Deushi M, Nomura M, Kawakami A și colab.: Ezetimibe îmbunătățește steatoza hepatică și rezistența la insulină la modelul de sindrom metabolic de șobolani obezi, *FEBS Lett* 581(29):5664 – 5670, 2007.
128. Hiramitsu S, Ishiguro Y, Matsuyama H, et al: Efectele ezetimibului asupra markerilor surogat ai absorbției și sintezei colesterolului la pacienții japonezi cu dislipidemie, *J Atheroscler Thromb* 17 (1): 106 – 114, 2010.
129. Yagi S, Akaike M, Aihara K și colab.: Ezetimibe ameliorează tulburările metabolice și microalbumi nuria la pacienții cu hipercolesterolemie, *J Atheroscler Thromb* 17(2):173 – 180, 2010.
130. Garg A, Grundy SM: Terapia cu colestiramină pentru dislipidemie în diabetul zaharat non-insulino-dependent. Un studiu încrucișat pe termen scurt, dublu-orb, *Ann Intern Med* 121(6):416 – 422, 1994.
131. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, și colab.: Rezultatele efectului de scădere a glicemiei al studiului WelChol (GLOWS): un studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care evaluează efectul clorhidratului de colesevelam asupra controlului glicemic la subiecții cu diabet zaharat de tip 2, *Clin Ther* 29(1) : 720 – 87.
132. Yamakawa T, Takano T, Utsunomiya H și colab.: Efectul terapiei colestimide pentru controlul glicemic în diabetul zaharat de tip 2 cu hipercolesterolemie, *Endocr J* 54(1):53 – 58, 2007.
133. Goldberg RB, Fonseca VA, Truitt KE, et al: Eficacitatea și siguranța colesevelam la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat care primesc terapie pe bază de insulină, *Arch Intern Med* 168(14):1531 – 1540, 2008.
134. Fonseca VA, Rosenstock J, Wang AC și colab.: Colesevelam HCl îmbunătățește controlul glicemic și reduce colesterolul LDL la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat inadecvat pe terapie pe bază de sulfoniluree, *Diabetes Care* 31(8):1479 – 1484, 2008.
135. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE și colab.: Terapia cu clorhidrat de Colesevelam la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu metformin: efecte de glucoză și lipide, *Arch Intern Med* 168 (18):1975 – 1983, 2008.
136. Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP: Colesevelam îmbunătățește controlul glicemic și gestionarea lipidelor în diabetul zaharat de tip 2 controlat inadecvat, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5(1):16 – 17, 2009.
137. Rosenstock J, Fonseca VA, Garvey WT, et al: Terapia combinată inițială cu metformină și colesevelam pentru atingerea obiectivelor glicemice și lipidice în diabetul de tip 2 precoce, *Endocr Pract* 16(4):629 – 640, 2010.
138. Jialal I, Abby SL, Misir S, et al: Reducerea concomitentă a colesterolului cu lipoproteine de densitate joasă și a hemoglobinei glicate cu clorhidrat de colesevelam la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: o analiză combinată, *Metab Syndr Relat Disord* 7(3):255 – 258, 2009.
139. Handelsman Y, Abby SL, Jin X și colab.: Colesevelam HCl îmbunătățește nivelurile de glucoză și lipide din plasmă la jeun la pacienții cu prediabet, *Postgrad Med* 121(6):62 – 69, 2009.
140. Handelsman Y, Goldberg RB, Garvey WT și colab.: Clorhidratul de Colesevelam pentru a trata hipercholesterolemia și a îmbunătăți glicemia în prediabet: un studiu prospectiv, randomizat, *Endocr Pract* 16(4):617 – 628, 2010.
141. Levy P, Jellinger PS: Rolul potențial al colesevelam în gestionarea prediabetului și a diabetului zaharat de tip 2, *Postgrad Med* 122(3 Suppl):1 – 8, 2010.
142. Vega GL, Dunn FL, Grundy SM: Efectul clorhidratului de colesevelam asupra glicemiei și sensibilității la insulină la bărbații cu sindrom metabolic, *Am J Cardiol* 108(8):1129 – 1135, 2011.
143. Younk LM, Davis SN: Evaluarea clorhidratului de colesevelam pentru tratamentul diabetului de tip 2 , *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 8(4):515 – 525, 2012.
144. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ și colab.: ligand receptor activat cu proliferator de peroxizomi bezafibrat pentru prevenirea diabetului zaharat de tip 2 la pacienții cu boală coronariană, *Circulation* 109(18):2197 – 2202, 2004.
145. Anderlova K, Dolezalova R, Housova J și colab.: Influența fenofibratului agonist PPAR-alfa asupra sensibilității la insulină și hormonilor derivați din țesut adipos selectați la femeile obeze cu diabet zaharat de tip 2, *Physiol Res* 56(5):579 – 586, 2007.
146. Fabbrini E, Mohammed BS, Korenblat KM și colab.: Efectul fenofibratului și niacinei asupra conținutului de trigliceride intrahepatice, cinetică a lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută și acțiunea insulinei la subiecții obezi cu boală hepatică grasă nealcoolică, *J Clin Endocrinol Metab* 95(6): 27327 , - 227327.
147. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ: Coagonismul receptorilor activați de proliferare (PPAR) dual și pan-peroxizomal: lecțiile de bezafibrat, *Cardiovasc Diabetol* 4:14, 2005.

148. Peters JM, Aoyama T, Burns AM şi colab.: Bezafibrate este un ligand dublu pentru PPARalpha şi PPARbeta: studii folosind şoareci nuli, *Biochim Biophys Acta* 1632 (1 – 3): 80 – 89, 2003.
149. Drew BG, Duffy SJ, Formosa MF şi colab.: Lipoproteina de înaltă densitate modulează metabolismul glucozei la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, *Circulation* 119(15):2103 – 2111, 2009.
150. Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, et al: Efectele lipoproteinelor de înaltă densitate asupra secreţiei de insulină a celulelor beta pancreatice, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(8):1642 – 1648, 2010.
151. Barter PJ, Rye KA, Tardif JC şi colab.: Efectul torcetrapibului asupra glucozei, insulinei şi hemoglobinei A1c la subiecţii din cadrul studiului Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Athero sclerotic Events (ILLUMINATE), *Circulation* 124(5): 124(5): 124(5) : 125-1 .
152. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M şi colab.: Efectele torcetrapib la pacienţii cu risc crescut de evenimente coronariene, *N Engl J Med* 357(21):2109 – 2122, 2007.
153. Garg R, Hurwitz S, Williams GH, et al: producţia de aldosteron şi rezistenţa la insulină la adulţi sănătoşi, *J Clin Endocrinol Metab* 95(4):1986 – 1990, 2010.
154. Raheja P, Price A, Wang Z, et al: Spironolactona previne activarea simpatică indusă de clortalidonă şi rezistenţa la insulină la pacienţii hipertensivi, *Hipertensiune arterială* 60(2):319 – 325, 2012.
155. Corry DB, Tuck ML: Efectul aldosteronului asupra metabolismului glucozei, *Curr Hypertens Rep* 5(2): 106 – 109, 2003.
156. Ogilvie RI: Efectul antilipolitic al digoxinei în antebraţul omului, *J Clin Endocrinol Metab* 36 (3):568 – 575, 1973.
157. Ogilvie RI, Klassen GA: Efectul metabolic şi absorbţia (3H)digoxinei în antebraţul omului, *Clin Sci* 42(5):567 – 577, 1972.
158. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J şi colab.: Efectul rosiglitazonei asupra frecvenţei diabetului la pacienţii cu toleranţă redusă la glucoză sau glucoză a jeun afectată: un studiu controlat randomizat, *Lancet* 368(9541):1096 – 1105, 2006.
159. Hanley AJ, Zinman B, Sheridan P şi colab.: Efectul Rosiglitazonei şi Ramiprilului asupra funcţiei celulelor {beta} la persoanele cu toleranţă redusă la glucoză sau glucoză a jeun afectată: studiul DREAM, *Diabetes Care* 33(3):608 – 613, 2010.
160. Gerstein HC, Mohan V, Avesum A şi colab.: Efectul pe termen lung al rosiglitazonei şi/sau ramiprilului asupra incidenţei diabetului zaharat, *Diabetologia* 54(3):487 – 495, 2011.
161. Boyko EJ, Gerstein HC, Mohan V şi colab.: Efectele etnicităţii asupra incidenţei şi prevenirii diabetului zaharat: rezultate ale evaluării reducerii diabetului cu ramipril şi rosiglitazonă (DREAM), *Diabet Med* 27(11):1226 – 1232, 2010.
162. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC şi colab.: Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance, *N Engl J Med* 364(12):1104 – 1115, 2011.
163. Ratner RE: O actualizare a programului de prevenire a diabetului, *Endocr Pract* 12 (Suppl 1):20 – 24, 2006.
164. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF şi colab.: Urmărirea pe 10 ani a incidenţei diabetului şi a pierderii în greutate în Studiul privind rezultatele programului de prevenire a diabetului, *Lancet* 374(9702):1677 – 1686, 2009.
165. West DS, Elaine PT, Bursac Z, şi colab: Pierderea în greutate a bărbaţilor şi femeilor de culoare neagră, albă şi hispanica în Programul de prevenire a diabetului, *Obesity (Silver Spring)* 16(6):1413 – 1420, 2008.
166. Eficacitatea costurilor în cadrul studiului a intervenţiei în stilul de viaţă sau metforminul pentru prevenirea primară a diabetului de tip 2, *Diabetes Care* 26(9):2518 – 2523, 2003.
167. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al: Modificări intensive ale stilului de viaţă sau metformină la pacienţii cu toleranţă redusă la glucoză: modelarea implicaţiilor economice pe termen lung ale programului de prevenire a diabetului în Australia, Franţa, Germania, Elveţia şi Regatul Unit, *Clin Ther* 26(2): 304 – 321, 2004.
168. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, et al: O revizuire sistematică a terapiei medicamentoase pentru a întârzia sau preveni diabetul de tip 2, *Diabetes Care* 28(3):736 – 744, 2005.
169. Khattab S, Mohsen IA, Aboul FI, et al: Poate metformin să reducă incidenţa diabetului gestaţional la femeile însărcinate cu sindromul ovarului polichistic? Studiu de cohortă prospectiv, *Gynecol Endocrinol* 27(10):789 – 793, 2011.
170. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N şi colab.: Rezultatele sarcinii în rândul femeilor cu sindrom de ovar polichistic tratate cu metformin, *Hum Reprod* 17(11):2858 – 2864, 2002.
171. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, et al: Metformin în timpul sarcinii reduce insulina, rezistenţa la insulină, secreţia de insulină, greutatea, testosteronul şi dezvoltarea diabetului gestaţional: evaluare longitudinală prospectivă a femeilor cu sindrom de ovar polichistic de la preconcepţie pe parcursul sarcinii, *Hum Reprod* 19(30410)
172. Gilbert C, Valois M, Koren G: Rezultatul sarcinii după expunerea la metformină în primul trimestru: o meta-analiză, *Fertil Steril* 86(3):658 – 663, 2006.
173. Khattab S, Mohsen IA, Foutouh IA, et al: Metformin reduces avort in gravide with polychstic ovar syndrome, *Gynecol Endocrinol* 22(12):680 – 684, 2006.
174. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D şi colab.: Continuarea metforminei pe tot parcursul sarcinii la femeile cu sindromul ovarului polichistic pare să reducă în siguranţă avortul spontan în primul trimestru: un studiu pilot, *Fertil Steril* 75(1):46 – 52, 2001.
175. Glueck CJ, Sieve L, Zhu B şi colab.: Activitatea inhibitorului activatorului de plasminogen, polimorfismul 4G5G al genei inhibitorului 1 al activatorului de plasminogen şi avortul spontan în primul trimestru la femeile cu sindrom de ovar polichistic, *Metabolism* 55(3):345 – 352, 2006.
176. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S şi colab.: Efectele metforminei asupra pierderii precoce a sarcinii în sindromul ovarului polichistic, *J Clin Endocrinol Metab* 87(2):524 – 529, 2002.
177. Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, et al: Metformin reduce complicaţiile sarcinii fără a afecta nivelurile de androgeni la femeile gravide cu sindrom de ovar polichistic: rezultatele unui studiu randomizat, *Hum Reprod* 19(8):1734 – 1740, 2004.
178. Yang W, Lin L, Qi J: Efectul preventiv al acarbozei şi metforminei asupra populaţiei IGT de a deveni diabet zaharat: un studiu prospectiv multicentral de 3 ani, *Chinese Journal of Endocrinology & Metabolism* 3:131 – 134, 2001.
179. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al: Acarbose for prevention of type 2 diabet mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial, *Lancet* 359(9323):2072 – 2077, 2002.
180. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R şi colab.: Tratamentul cu acarboză şi riscul bolilor cardiovasculare şi hipertensiunii arteriale la pacienţii cu toleranţă redusă la glucoză: studiul STOP-NIDDM, *JAMA* 290 (4): 486 – 494, 2003.
181. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN şi colab.: Studiu XENical în prevenirea diabetului la subiecţii obezi (XENDOS): un studiu randomizat al orlistat ca adjuvant la modificările stilului de viaţă pentru prevenirea diabetului de tip 2 la pacienţii obezi, *Diabetes Care* 27(1):155 – 161, 2004.
182. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, şi colab.: Efectele pierderii în greutate cu orlistat asupra toleranţei la glucoză şi progresiei către diabetul de tip 2 la adulţii obezi, *Arch Intern Med* 160(9): 1321 – 1326, 2000.
183. Sharma AM, Pischon T, Hardt S şi colab.: Ipoteza: blocanţii receptorilor beta-adrenergici şi creşterea în greutate: o analiză sistematică, *hipertensiune arterială* 37(2):250 – 254, 2001.
184. Scholze J, Grimm E, Herrmann D, et al: Tratamentul optim al hipertensiunii asociate obezităţii: studiul Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS), *Circulation* 115(15):1991 – 1998, 2007.
185. Opie LH, Schall R: Antihipertensive vechi şi diabet nou, *J Hypertens* 22(8):1453 – 1458, 2004.
186. Mason JM, Dickinson HO, Nicolson DJ şi colab: Potenţialul diabetogen al combinaţiilor de diuretice de tip tiazidic şi beta-blocante la pacienţii cu hipertensiune arterială, *J Hypertens* 23(10):1777 – 1781, 2005.
187. Leucht S, Burkard T, Henderson J, şi colab.: Boală fizică şi schizofrenie: o revizuire a literaturii , *Acta Psychiatr Scand* 116(5):317 – 333, 2007.
188. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, et al: Prevalenţa factorilor de risc cardiovascular şi a bolii la persoanele cu schizofrenie: un studiu bazat pe populaţie, *Schizophr Res* 117(1):75 – 82, 2010.
189. Saha S, Chant D, McGrath J: O revizuire sistematică a mortalităţii în schizofrenie: se înrăutăţeşte decalajul de mortalitate diferenţială în timp? *Arch Gen Psychiatry* 64(10):1123 – 1131, 2007.
190. Laursen TM: Speranţa de viaţă în rândul persoanelor cu schizofrenie sau tulburare afectivă bipolară, *Schizophr Res* 131(1 – 3):101 – 104, 2011.
191. Weinmann S, Read J, Aderhold V: Influenţa antipsihoticelor asupra mortalităţii în schizofrenie: revizuire sistematică, *Schizophr Res* 113(1):1 – 11, 2009.
192. Rosack J: FDA va solicita avertismentul de diabet pentru antipsihotice, *Psychiatr News* 38(20):1 – 27, 2012.
193. Mitchell AJ, Delaffon V, Vancampfort D, et al: Ghid de monitorizare concordantă a riscului metabolic la persoanele tratate cu medicamente antipsihotice: revizuire sistematică şi meta-analiză a practicilor de screening, *Psychol Med* 42(1):125 – 147, 2012.
194. Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC: Calitatea îngrijirii medicale pentru persoanele cu şi fără boală mintală comorbidă şi abuz de substanţe: revizuire sistematică a studiilor comparative, *Br J Psychiatry* 194(6):491 – 499, 2009.
195. Desai MM, Rosenheck RA, Druss BG, et al: Tulburări mintale şi calitatea îngrijirii diabetului în administraţia de sănătate a veteranilor, *Am J Psychiatry* 159(9):1584 – 1590, 2002.
196. Dixon LB, Kreyenbuhl JA, Dickerson FB şi colab.: O comparaţie a rezultatelor diabetului de tip 2 în rândul persoanelor cu şi fără boli mintale severe, *Psychiatr Serv* 55(8):892 – 900, 2004.
197. Jones LE, Clarke W, Carney CP: Primirea serviciilor de diabet de către adulţi asiguraţi cu şi fără cereri pentru tulburări mintale, *Med Care* 42(12):1167 – 1175, 2004.
198. Goldberg RW, Kreyenbuhl JA, Medoff DR şi colab.: Quality of diabet care care between adults with grave mental dilness, *Psychiatr Serv* 58(4):536 – 543, 2007.
199. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al: Armonizarea sindromului metabolic: o declaraţie interimară comună a Grupului operativ al Federaţiei Internaţionale de Diabet pentru Epidemiologie şi Prevenire; Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui; Asociaţia Americană a Inimii; Federaţia Mondială a Inimii; Societatea Internaţională de Ateroscleroză; şi Asociaţia Internaţională pentru Studiul Obezităţii, *Circulaţie* 120(16):1640 – 1645, 2009.
200. Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al: Studiile clinice antipsihotice ale eficacităţii intervenţiei (CATIE) Schizofrenia Trial: comparaţie clinică a subgrupurilor cu şi fără sindrom metabolic, *Schizophr Res* 80(1):9 – 18, 2005.
201. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC şi colab.: Rate scăzute de tratament pentru hipertensiune arterială, dislipidemie şi diabet în schizofrenie: date din eşantionul de studiu CATIE schizofrenie la momentul iniţial, *Schizophr Res* 86 (1 – 3): 15 – 22, 2006.
202. Itoh Z: Motilin and clinical application, *Peptides* 18(4):593 – 608, 1997.
203. Mochiki E, Inui A, Satoh M şi colab.: Motilin este un biosemnal care controlează eliberarea ciclică a polipeptidei pancreatice prin vagus la câinii aflaţi în post, *Am J Physiol* 272 (2Pt 1): G224 – G232, 1997.
204. Shiba Y, Mizumoto A, Satoh M şi colab.: Efectul agonistului de motilină nonpeptidică EM523 asupra eliberării hormonilor intestinali şi pancreatici la câinii conştienţi, *Gastroenterology* 110 (1): 241 – 250, 1996.
205. Ueno N, Inui A, Asakawa A, et al: Eritromicina îmbunătăţeşte controlul glicemic la pacienţii cu diabet zaharat de tip II, *Diabetologia* 43(4):411 – 415, 2000.
206. Peeters TL: Eritromicina şi alte macrolide ca agenţi prokinetici, *Gastroenterology* 105(6): 1886 – 1899, 1993.
207. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R şi colab.: Terapia antiretrovială combinată şi riscul de infarct miocardic, *N Engl J Med* 349(21):1993 – 2003, 2003.
208. Worm SW, De WS, Weber R şi colab.: Diabet zaharat, boala coronariană preexistentă şi riscul de evenimente ulterioare de boală coronariană la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane : Colectarea de date privind evenimentele adverse ale medicamentelor anti-HIV (*Studiu* D:A:D), *Circulaţie* 119, 2018 , 2008:
209. Tebas P: Rezistenţa la insulină şi diabetul zaharat asociate cu utilizarea antiretrovirale la pacienţii infectaţi cu HIV: patogeneză, prevenire şi opţiuni de tratament, *J Acquir Immune Defic Syndr* 49 (Suppl 2): S86 – S92, 2008.
210. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M: Epidemiologia diabetului zaharat şi a complicaţiilor legate de diabet, *Phys Ther* 88(11):1254 – 1264, 2008.
211. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, et al: Asocierea între inflamaţia sistemică şi diabet zaharat incident la pacienţii infectaţi cu HIV după iniţierea terapiei antiretrovirale, *Diabetes Care* 33 (10): 2244 – 2249, 2010.
212. Grinspoon S: Diabet zaharat, risc cardiovascular şi boala HIV, *Circulation* 119(6): 770 – 772, 2009.
213. Wand H, Calmy A, Carey DL, şi colab.: sindrom metabolic, boli cardiovasculare şi diabet zaharat de tip 2 după iniţierea terapiei antiretrovirale în infecţia cu HIV, *SIDA* 21(18):2445 – 2453, 2007.
214. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A şi colab.: Diagnostic, predicţie şi curs natural al lipodistrofiei asociate inhibitorului de protează HIV-1, hiperlipidemiei şi diabetului zaharat: un studiu de cohortă, *Lancet* 353 (9170): 2093 – 2099, 1999.
215. Brown TT, Li X, Cole SR şi colab: Expunerea cumulativă la inhibitori ai transcriptazei inverse a analogului nucleozidic este asociată cu markerii rezistenţei la insulină în Studiul de cohortă multicentric SIDA, *SIDA* 19(13):1375 – 1383, 2005.
216. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E şi colab.: Efectele glicemice ale terapiei cu hormoni postmenopauză: Studiul de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Ann Intern Med* 138(1):1 – 9, 2003.
217. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA şi colab.: Un studiu prospectiv al terapiei cu estrogeni în postmenopauză şi al incidenţei ulterioare a diabetului zaharat non-insulino-dependent, *Ann Epidemiol* 2 (5): 665 – 673, 1992.
218. Rossi R, Origliani G, Modena MG: 17-beta-estradiol transdermic şi riscul de a dezvolta diabet de tip 2 într-o populaţie de femei sănătoase, non-obeze în postmenopauză, *Diabetes Care* 27 (3): 645 – 649, 2004.
219. Zhang Y, Howard BV, Cowan LD şi colab.: Efectul utilizării estrogenului asupra nivelurilor de glucoză şi insulină şi riscul de diabet de tip 2 la femeile americane în postmenopauză: studiul strong Heart, *Diabetes Care* 25(3):500 – 504, 2002.
220. Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL şi colab.: Efectele terapiei de substituţie cu estrogen pe termen lung. I. Efecte metabolice, *Am J Obstet Gynecol* 133(5):525 – 536, 1979.
221. Gabal LL, Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E: Efectul terapiei cu estrogeni în postmenopauză asupra riscului de diabet zaharat non-insulino-dependent, *Am J Public Health* 87(3): 443 – 445, 1997.
222. Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C şi colab.: Diabetul de tip 2, diabetul indus de medicamente şi diabetul monogenic la copiii canadieni: un studiu naţional prospectiv de supraveghere, *Diabetes Care* 33(4):786 – 791, 2010.
223. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr. şi colab.: Incidenţa diabetului în tinereţe în Statele Unite, *JAMA* 297(24):2716 – 2724, 2007.
224. Haines L, Wan KC, Lynn R, et al: Rising incidence of type 2 diabetes in children in the UK, *Diabetes Care* 30(5):1097 – 1101, 2007.
225. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T şi colab.: Chirurgie bariatrică şi factori de risc cardiovascular: o declaraţie ştiinţifică de la American Heart Association, *Circulation* 123(15): 1683 – 1701, 2011.
226. Thaler JP, Cummings DE: Minirevista: mecanismele hormonale şi metabolice ale remisiunii diabetului zaharat după intervenţia chirurgicală gastrointestinală, *Endocrinology* 150(6):2518 – 2525, 2009.
227. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM şi colab.: Chirurgie metabolică pentru tratarea diabetului de tip 2: rezultate clinice şi mecanisme de acţiune, *Annu Rev Med* 61:393 – 411, 2010.
228. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, şi colab: Banding gastric ajustabil şi terapie convenţională pentru diabetul de tip 2: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 299(3):316 – 323, 2008.
229. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, şi colab.: Chirurgie bariatrică versus terapie medicală intensivă la pacienţii obezi cu diabet, *N Engl J Med* 366(17):1567 – 1576, 2012.
230. Mingrone G, Panunzi S, De GA şi colab.: Chirurgie bariatrică versus terapia medicală convenţională pentru diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 366(17):1577 – 1585, 2012.

231. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al: Chirurgie bariatrică: o revizuire sistematică și meta-anal ysis, *JAMA* 292(14):1724 – 1737, 2004.
232. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al: Stilul de viață, diabetul și factorii de risc cardiovascular la 10 ani după chirurgia bariatrică, *N Engl J Med* 351(26):2683 – 2693, 2004.
233. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, și colab: Weight and type 2 diabet after bariatric surgery: systemmatic review and meta-analysis, *Am J Med* 122(3):248 – 256, 2009.
234. Campbell RK, Martin TM: Povara cronică a diabetului, *Am J Manag Care* 15(9 Suppl): S248 – S254, 2009.
235. Klein S, Ghosh A, Cremieux PY, et al: Impactul economic al beneficiilor clinice ale chirurgiei bariatrice la pacienții cu diabet zaharat cu IMC > / = 35 kg/m(2), *Obezitate (Silver Spring)* 19(3): 581 – 587, 2011.
236. Sampalis JS, Liberman M, Auger S, et al: Impactul chirurgiei de reducere a greutății asupra costurilor de îngrijire a sănătății la pacienții cu obezitate morbidă, *Obes Surg* 14(7):939 – 947, 2004.
237. Sandoval D: Chirurgie bariatrică: dincolo de restricție și malabsorbție, *Int J Obes (Londra)* 35 (Suppl 3):S45 – S49, 2011.
238. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M și colab.: Prima experiență umană cu manșon de bypass duodenal-jejunal administrat și recuperat endoscopic, *Surg Obes Relat Dis* 4(1):55 – 59, 2008.
239. Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A, și colab.: studiu deschis, prospectiv, randomizat controlat al unui manșon de bypass duodenal-jejunal endoscopic versus dieta cu conținut scăzut de calorii pentru pierderea în greutate preoperatorie în chirurgia bariatrică, *Surg Endosc* 23(3): 650 – 656, 2009.
240. Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ și colab.: Studiu deschis, controlat de simulare, a unei căptușeli de bypass duodenojejunal endoscopic pentru pierderea în greutate preoperatorie la candidații la chirurgie bariatrică, *Gastro intest Endosc* 71(6):976 – 982, 2010.
241. Mancia G, De BG, Dominiczak A, et al: 2007 Ghid pentru managementul hipertensiunii arteriale : Grupul de lucru pentru managementul hipertensiunii arteriale al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) și al Societății Europene de Cardiologie (ESC), *Eur Heart J* 28(12): 1462 – 1536, 2007.
242. Torre JJ, Bloomgarden ZT, Dickey RA, et al: Asociația Americană a Endocrinologilor Clinici Ghid medical pentru practica clinică pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii, *Endocr Pract* 12(2):193 – 222, 2006.

Această pagină a fost lăsată
goală în mod intenționat

PARTEA a II-a

DIABETUL ȘI ATEROSCLEROZA

Epidemiologia aterosclerozei coronariene și periferice în diabet

Wolfgang Koenig

PREVALEnța METABOLISMULUI DETERMINAT AL GLUCOZEI LA PACIENȚII CU ATEROSCLEROZĂ MANIFESTĂ, 73

DIABETUL MELLITUS ȘI ATEROSCLEROZA SUBCLINICA, 74

MANIFESTĂRI CLINICE ALE ATEROSCLEROZEI ÎN PREDIABET, SINDROMUL METABOLIC ȘI DIABETUL DE TIP 2, 76

Risc de boală coronariană

Pacienții cu prediabet, 76

Riscul de boală coronariană la pacienții cu metabolism sindrom, 77

Riscul de boală coronariană a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 (diabetul ca echivalent al bolii coronariene), 79

PROGNOSTIC PE TERMEN SCURT ȘI PE TERMEN LUNG DUPĂ INFARCTUL ACU DE MIOCARDI LA PACIENȚII CU METABOLISM PATOLOGIC DE GLUCOZĂ ȘI DUPĂ INTERVENȚII CORONARIE SAU CU insuficiență cardiacă, 83

BOLI ARTERIALE PERIFERICE SI DIABETUL, 84

DIABET ȘI CORONAR BOALA LA FEMEIE, 84

DIABETUL ȘI COMPLICAȚIILE ATEROSCLEROTICE: DIFERENȚE GEOGRAFICE ȘI ETNICE, 85

REFERINȚE, 85

PREVALENȚA METABOLISMULUI DETERMINAT AL GLUCOZEI LA PACIENȚII CU ATEROSCLEROZĂ MANIFESTĂ

La pacienții cu boală coronariană (CHD) manifestă, pe baza studiului Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC), aproximativ 20% dintre bărbați și 25% dintre femei au diagnosticat anterior diabet. Diabetul nou detectat a fost prezent la alți 15% dintre bărbați și aproximativ 10% dintre femei. [1] Date mai detaliate despre prevalența reglării anormale a glucozei la pacienții cu CHD manifestă în Europa au fost colectate în Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. [2] Acest sondaj a implicat 110 centre din 25 de țări, recrutând peste 4000 de pacienți trimiși către un cardiolog din cauza suspiciunii de boală coronariană (CAD), inclusiv pacienți cu sindrom coronarian acut (SCA) și cei cu simptome stabile. Dintre acești pacienți, 31% aveau diabet manifest. La 1920 de pacienți fără diabet cunoscut, a fost efectuat un test oral de toleranță la glucoză (OGTT). Prevalența toleranței afectate la glucoză (IGT) la cei cu SCA a fost de 36%, cu încă 22% având diabet nou detectat. Cifrele corespunzătoare la cei cu CAD stabil au fost de 37%, respectiv 14%. Într-un alt studiu [3] din Spania, la 662 de pacienți consecutivi internați în spital fără un diagnostic prealabil de diabet și care au fost trimiși pentru intervenție coronariană în 2005 și 2006, prevalența diabetului a fost de 45%. Analize a peste 120.000 de pacienți din studiile clinice randomizate de la sfârșitul anilor 1990, cel puțin 30% dintre ele provenind din Statele Unite, au relevat o prevalență a diabetului zaharat de 23% la femei și 15% la bărbați. [4] Cu toate acestea, aceasta reprezintă cu siguranță o subestimare ca urmare a prejudecăților de selecție și, cel mai frecvent, a absenței unui screening sistematic pentru diabetul incident.

Dereglarea homeostaziei glucozei (IGH) este, de asemenea, predominantă în această populație. IGH cuprinde glicemia insuficientă a jeun (IFG) și IGT. IFG a fost definit ca un interval de glucoză a jeun de 110 până la 126 mg/dL, iar toleranța la glucoză a jeun este patologică dacă depășește 140 mg/dL conform nivelurilor de glucoză la 2 ore după administrarea orală a 75 g de glucoză (OGTT). Prevalența acestor două entități poate varia în populații diferite și, de asemenea, poate să nu fie prezentă în mod constant la același individ.

În studiul menționat anterior [3] din Spania la 662 de pacienți consecutivi fără un diagnostic anterior de diabet care au fost trimiși pentru intervenție coronariană în 2005 și 2006, IGT a fost prezent la 24,5%, dar IFG a fost observat doar la 1%. Astfel, din nou, mai mult de două treimi din această populație cu boală aterosclerotică manifestă a avut un metabolism anormal al glucozei. În studiul LURIC la pacienții cu CHD manifestă, aproximativ 20% dintre bărbați și 15% dintre femei au prezentat un rezultat anormal OGTT. Punând aceste cifre în perspectivă , aproximativ două treimi dintre pacienții cu boală cardio-vasculară manifestă (BCV) au avut metabolismul glucozei afectat, după cum au arătat rezultatele studiului LURIC. [1]

Astfel, metabolismul glucozei afectat, inclusiv diabetul de tip 2 manifest, toleranța orală patologică la glucoză și

IFG sunt predominante la pacienții cu ateroscleroză manifestă. În special, diabetul de tip 2 manifest este de cel puțin două ori mai frecvent la pacienții cu CHD comparativ cu cei care nu suferă de CHD.

DIABET MELLITUS ȘI ATEROSCLEROZA SUBCLINICĂ

Ateroscleroza subclinica reprezintă manifestarea precoce a bolii vasculare fără simptome clinice. Poate fi evaluat în toate cele trei paturi vasculare majore prin tehnici imagistice neinvazive, dar și invazive. Pentru scleroza ateroscleroza carotidiană, măsurarea grosimii intima-media (IMT) sau prezența plăcii pe ultrasunete transcutanat de înaltă rezoluție reprezintă metoda de electie. În patul vascular coronarian, tomografia computerizată (CT) pare promițătoare, dar date mai precise pot fi adunate prin mai multe tehnici invazive, cum ar fi ultrasunetele intravasculare (IVUS) sau tomografia cu coerență optică (OCT). [5] Pentru patul vascular periferic se poate folosi ecografia transcutanată și indicele glezne-brahial (ABI) (Fig. 7-1). [6] A fost bine documentat că prezența aterosclerozei subclinice este asociată cu o incidență mai mare a manifestărilor clinice, totuși, într-un număr de studii, valoarea crescută pentru predicția riscului acestor manifestări clinice (de exemplu, pentru IMT) peste diferite scoruri de risc, cum ar fi modelul de risc Framingham, nu a dat rezultate relevante clinic. [7] În prezent, se acumulează dovezi că scorul de calciu coronarian prin CT poate fi superioară diverșilor biomarkeri din sânge și, de asemenea, poate produce o valoare crescută semnificativă peste scorul de risc. [8] Datele epidemiologice privind prevalența aterosclei coronariene subclinice și asocierea acesteia cu BCV incidente, precum și cu mortalitatea de orice cauză, au fost publicate din mai multe studii . Unul dintre cele mai mari este Cardiovascular Health Study (CHS), în care 1343 de pacienți cu diabet zaharat, 1432 de pacienți cu IGT și 2421 de pacienți normoglicemici au fost identificați conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) la examenul de bază în 1989-1990 și au fost urmăriți în medie timp de 6,4 ani. Pacienții diabetici au prezentat o prevalență mai mare a BCV clinice și subclinice la momentul inițial, iar prezența bolii subclinice a fost strâns legată de CHD, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă. Acest lucru a fost deosebit de pronunțat la pacienții diabetici, la care incidența CHD și a accidentului vascular cerebral a fost crescută de aproape două ori la cei care prezentau boală subclinică față de cei fără (Fig. 7-2). O creștere relativă similară a tuturor celor trei obiective, dar la un nivel mai scăzut, a fost observată la pacienții cu IGT. [9] Brohall și colegii [10] a publicat o revizuire sistematică a relevanței IMT carotidian la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și IGT și s-a concentrat pe diferențele dintre IMT la pacienții diabetici cu IGT față de martori. Acestea au inclus 23 de studii cu 20.111 pacienți. Printre aceștia au fost 4019 cu diabet și 1110 cu IGT. În 20 din cele 23 de studii, pacienții diabetici au prezentat o creștere a IMT în comparație cu indivizii din grupul de referință, în timp ce la pacienții cu IGT, creșterea IMT a fost de aproximativ o treime din cea observată la pacienții cu diabet. Aceste descoperiri sugerează o vârstă vasculară mai înaintată la pacienții diabetici de aproximativ 10 ani, iar concluziile ulterioare extrase din această revizuire au estimat un risc relativ crescut de infarct miocardic (IM) și accident vascular cerebral în prezența diabetului de aproape 40%.

Mai multe studii au analizat ateroscleroza carotidiană în cadrul sindromului metabolic. Date prospective din studiul Bruneck [11] au examinat 888 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani, dintre care 303 au îndeplinit criteriile OMS și 152 au îndeplinit criteriile Programului Național de Educație pentru Colesterol – Grupul de tratament pentru adulți III (NCEP-ATP III) pentru sindromul metabolic. Au fost evaluate modificările de cinci ani ale stării carotidei și relația acesteia cu CHD incidente fatale și nefatale. Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat o incidență crescută la 5 ani și o progresie a aterosclerozei carotide și, de asemenea, incidența evenimentelor clinice a fost crescută de două ori în comparație cu martorii. Acest lucru a fost confirmat recent în Studiul Multietnic al Aterosclerozei (MESA), în care persoanele cu sindrom metabolic sau diabet au avut o incidență mai mare și o progresie absolută a calcifierii arterei coronare (CAC) în comparație cu pacienții cu diabet zaharat. În plus, progresia a prezis evenimente viitoare CHD. [12]

Mai multe studii au evaluat, de asemenea, prevalența CAC la diferite populații. Datele din Dallas Heart Study, un studiu mare pe populație, în care au fost evaluate asocierile individuale și comune dintre sindromul metabolic, diabet și ateroscleroză, așa cum sunt definite de CAC, au sugerat că atât sindromul metabolic, cât și diabetul zaharat sunt asociate în mod independent cu o prevalență crescută a aterosclerozei, cea mai mare prevalență observată în ambele criterii. [13] Într-un alt studiu, de Wong și colegii săi, [14] 1823 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 23 și 79 de ani au fost testați pentru CAC. Dintre acești pacienți, 279 au avut sindrom metabolic și 150 au avut diabet zaharat. Prevalența CAC a crescut clar de la grupul de referință la cei cu sindrom metabolic sau diabet, cu 53,5%, 58,8% și, respectiv, 75,3% în rândul bărbaților și 37,6%, 50,8% și, respectiv, 52,6% în rândul femeilor. CAC a crescut, de asemenea, cu numărul de componente ale sindromului metabolic (0 la 5) de la 34% la 58%. Evaluarea riscului prin scorul Framing Ham a estimat că 41% dintre pacienții cu sindrom metabolic au un risc crescut de CHD cu peste 20% pe 10 ani sau un CAC mai mare de 75% pentru vârstă și sex. Pacienții diabetici au avut o incidență și o progresie mai mare a CAC, iar progresia CAC a prezis evenimente clinice CHD (Fig. 7-3). Mai recent, Elkeles și colegii [15] a evaluat prospectiv scorul CAC ca predictor pentru evenimentele cardiovasculare în diabetul de tip 2 pe baza a 589 de pacienți din studiul PREDICT. Urmărirea a fost de 4 ani, iar primele evenimente coronare și accident vascular cerebral au fost identificate ca obiective principale. Scorul CAC s-a dovedit a fi un predictor independent extrem de semnificativ, dublarea calciului fiind asociată cu o creștere cu 32% a riscului de evenimente - care a scăzut doar ușor în analiza multivariabilă luând în considerare factorii de risc tradiționali și chiar și după ajustarea pentru homocisteină, proteina c-reactivă (CRP) și indicele de evaluare a modelului homeostaziei (HOMA). Singura variabilă care a prezis obiectivele primare independent de scorul CAC a fost indicele HOMA. Scorul CAC a contribuit în mod semnificativ la îmbunătățirea discriminării peste scorul de risc Framingham CHD, precum și scorurile de risc pentru CHD și CVD din cadrul studiului prospectiv al diabetului din Regatul Unit (UKPDS), cu o creștere a zonei de sub curbă în medie de 0,1 (0,63 până la 0,73).

Astfel, printre diferitele măsurători ale bolii subclinice, scorul CAC poate reprezenta cel mai promițător instrument de îmbunătățire a predicției riscului la pacienții asimptomatici cu diabet zaharat de tip 2.

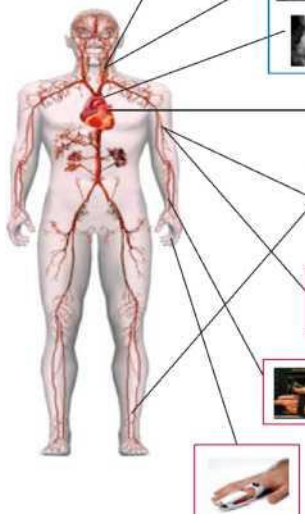
Screening pentru ateroscleroza subclinica

Screening pentru factorii de risc de aterosclerozăvs boală

Numeroși factori de risc

LDL ridicat
HDL scăzut
TA mare
Diabet
Fumat
Sin. metabolic
Lp(a)
Homocisteină
CRP
Lp-PLA2
ApoB/ApoA
Istoricul familiei
Viața sedentară
Obezitatea
Stres

fost raportați peste 200 de factori de risc .



Grosimea intima-media carotidiană măsurată cu ultrasunete

RMN aortic

Placa aortică și carotidiană detectată prin RMN

RMN carotidian

Scorul de calciu coronarian măsurat prin CT

Index glezna-brahial

Vasoreactivitatea brahială măsurată prin ultrasunete

Complianta vasculară măsurată prin tonometrie radială

Reactivitate microvasculară măsurată prin tonometrie cu vârful degetelor

Exemple de teste ale structurii arteriale

Exemple de teste ale funcției arteriale

O

COMPARAȚIE ÎNTRE MODALITĂȚIILE IMAGISTICE DE ATEROSCLEROZĂ

	Țintele imagistice	Rezoluţie	Radiația	Invazivitatea	Avantaje și dezavantaje
Angiografia coronariană	Lumenul coronarian	0,4 mm	Da	Da	Doar silueta bidimensională a lumenului, asociată cu evenimente cardiovasculare, surogat acceptat pentru indicație extinsă
IVUS	Peretele arterial coronarian	0,08–0,10 mm	Nu	Da, cateter	Evaluarea tomografică, volumetrică a modificărilor încărcării plăcii și remodelării vasculare cu rezoluție excelentă
Ecografia carotidiană	cIMT și placa	0,15 mm	Nu	Nu	Disponibilitate largă, experiență largă în studiile clinice, cost redus, exigent din punct de vedere tehnic; este necesară validarea ulterioară a evaluării plăcii 3D
CT coronarian	Lumenul și peretele coronarian	0,4 mm	Da	Nu	Achiziție rapidă, rezoluție limitată a imaginii pentru încărcarea plăcii, expunerea la radiații
RMN	Lumenul carotidian și peretele	0,5–1,0 mm	Nu	Nu	Caracterizarea plăcii posibilă, fără validare cu evenimente clinice
PET	Activitate metabolică în carotide și aortă	4 mm	Da	Nu	Rezoluție limitată a imaginii, capacitate limitată de a vizualiza arterele coronare, nicio validare cu evenimente clinice
OCT	Lumenul și peretele arterial coronarian	Excelent, 0,01 mm	Nu	Da, cateter	Cea mai bună rezoluție a imaginii, adâncime limitată de vedere Necesită spălarea lumenului
NIRS	Contrastul spectral tisular (evaluare chimică)	1 mm	Nu	Da, cateter	Legătura cu starea plăcii nu este clară, imagini dificil de interpretat, înregistrare spațială limitată
fluorescență NIR	Contrast molecular exogen	1 mm	Nu	Da, cateter și injecție de compus molecular	Adâncimea vizuală limitată din cauza absorbției sângelui, poate necesita spălare; potențial ridicat pentru imagistica moleculară; depinde de aprobarea compusului vizat pentru oameni

B

FIGURA 7-1 A, Screening pentru pacienții cu risc de complicații cardiovasculare. B, Comparația modalităților de imagistică a aterosclerozei. *(A din Koenig W:* Circulation *116:3-5, 2007, retipărit de la Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al: Vulnerable plate to vulnerabil patiet - Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attach Prevention and Education (SHAPE) Task Force report.* Am J Cardiol , *98(H600) Elsevier Copyright 2006. B modificat din Tardif JC, Lesage F, Harel F, et al: Imaging biomarkers in atherosclerosis trials,* Circ Cardiovasc Imaging *4:319-333, 2011.)*

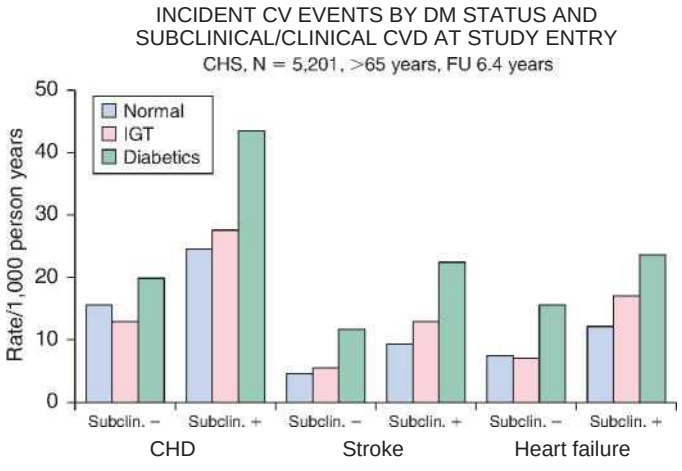


FIGURE 7-2 Diabetes status and presence of subclinical and clinical CVD at baseline and incidence of specific events among men and women in the CHS. DM = Diabetes mellitus. *(Modified from Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, et al: Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and allcause mortality,* Arterioscler Thromb Vasc Biol *20:823-829, 2000.)*

MANIFESTĂRI CLINICE ALE ATEROSCLEROZEI ÎN PREDIABET, SINDROMUL METABOLIC ȘI DIABETUL DE TIP 2

Riscul de boală coronariană a pacienților cu prediabet

Probabil că cea mai timpurie dovadă epidemiologică solidă a unei asocieri între prediabet și incidența CHD, precum și mortalitatea cardiovasculară provine din studiul Busselton din Australia. [16] În acest studiu, glucoza din sânge și nivelurile serice de insulină au fost măsurate la 1 oră după o încărcare orală de glucoză, în plus față de factorii de risc cardiovascular convenționali. Incidența de șase ani a CHD și mortalitatea la 12 ani de CHD și CVD au fost calculate în raport cu parametrii de referință. La bărbații cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani, care au niveluri limită sau ridicate de insulină serică după provocarea de 1 oră au arătat o asociere pozitivă cu incidența de 6 ani a CHD, mortalitatea la 12 ani din cauza CHD și mortalitatea la 12 ani din BCV cu rate de risc de 2,0, 2,4, respectiv 222. Creșterea insulinei serice a fost

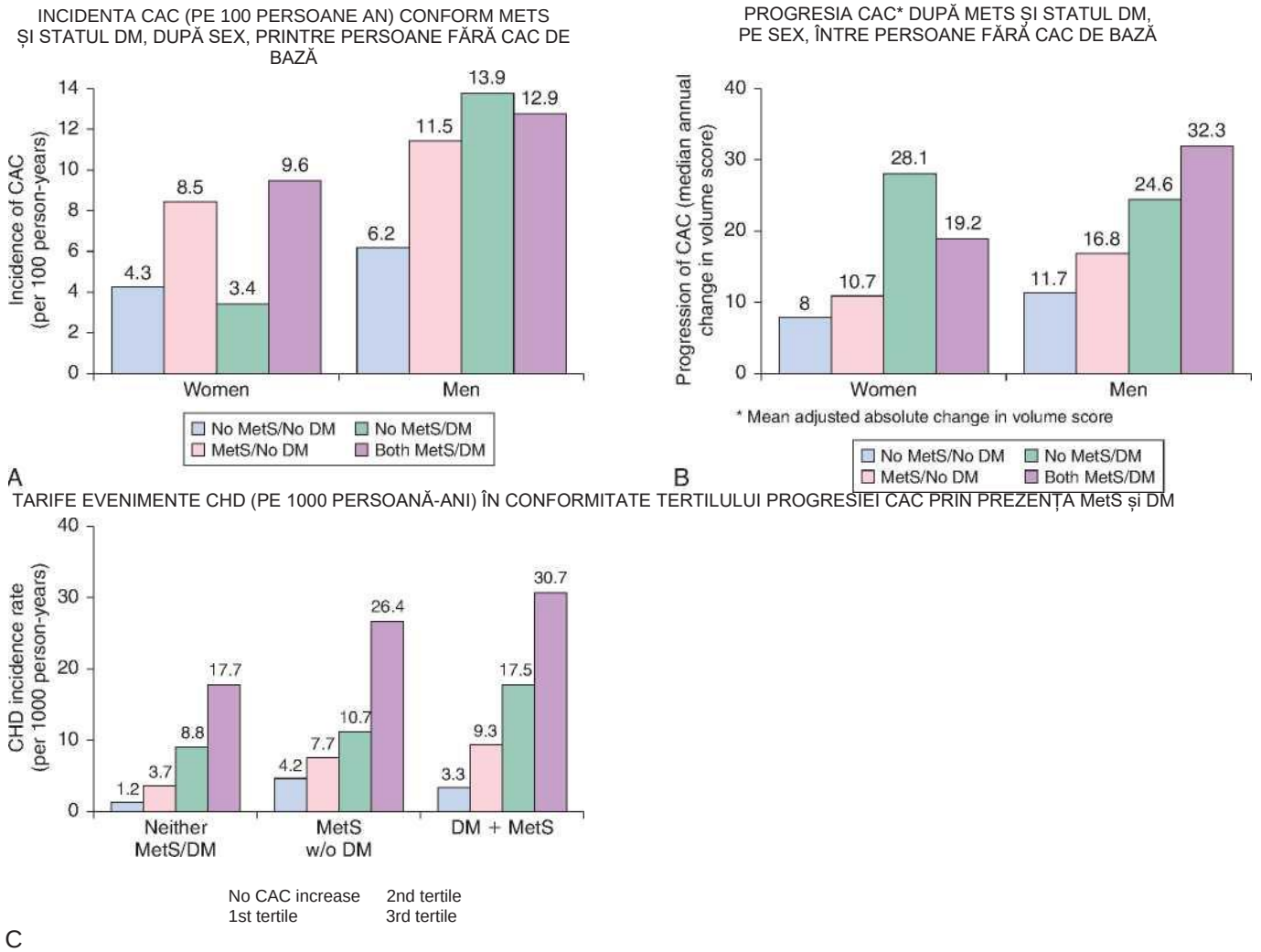


FIGURA 7-3 A, Incidența CAC (la 100 persoană-ani) în funcție de sindromul metabolic (MetS) și diabet (DM) în funcție de sex în rândul persoanelor fără CAC inițial. B, Progresia CAC (modificarea medie absolută neajustată a scorului de volum) în funcție de starea MetS și DM în funcție de sex la persoanele fără CAC inițial. C, ratele evenimentelor CHD (la 1000 persoană-ani) în funcție de tertul de progresie a CAC prin prezența MetS și DM. Datele nu sunt afișate pentru persoanele cu DZ fără MetS din cauza unui număr insuficient de evenimente CHD. *(Modificat din Wong ND, Nelson JC, Granston T, et al: sindromul metabolic, diabetul și incidența și progresia calciului coronarian: studiul Multiethnic Study of Atherosclerosis,* JACC Cardiovasc Imaging *5:358-366, 2012.)*

asociat independent cu mortalitatea cardiovasculară la toți bărbații, în timp ce la femei nu a putut fi găsită nicio asociere. Alte dovezi ale unei asocieri între prediabet și BCV au provenit din două studii din Finlanda. [17] Acești autori au studiat 3267 bărbați cu vârste cuprinse între 40 și 59 de ani din Studiul privind bolile coronariene al instituției de asigurări sociale și 1059 bărbați cu vârsta cuprinsă între 30 și 59 de ani din Studiul polițiștilor din Helsinki. Un OGTT a fost efectuat în ambele studii și, în plus, în Helsinki Policemen Study a fost măsurată insulina plasmatică. În primul studiu, mortalitatea la 4 ani din cauza CHD și incidența la 4 ani a IM nonfatal nu au arătat o asociere cu glucoza plasmatică la 1 oră după încărcare. Cu toate acestea, în Studiul bărbaților din Helsinki Police, glicemia la 1 oră după încărcare, dar nu a postului sau la 2 ore după încărcare, a prezis incidența la 5 ani a obiectivelor CHD în analiza multivariabilă. Cu toate acestea, nivelurile de insulină plasmatică după încărcare la 1 oră și la 2 ore au prezis ambele riscuri de CHD chiar și după ce măsurătorile de glucoză de la OGTT au fost controlate. Studiul bărbaților născuți în 1913 și 1923 a evaluat, de asemenea, rezistența la insulină, estimată cu ecuația HOMA, și alți factori de risc pentru CHD la bărbații în vârstă și i-a urmărit timp de 8 ani. [18] În comparație cu pacienții cu diabet zaharat cunoscut, care aveau un risc de 2,5 ori mai mare pentru CHD, a existat un risc de 2,2 ori și un risc de 2,4 ori în rândul celor din cea mai mare chintilă de rezistență la insulină și, respectiv, de insulina a jeun. Date suplimentare de la Framingham Heart Study au descoperit că IFG a fost asociat cu riscul de CHD la femei, dar nu și la bărbați. [19] Într-o primă revizuire sistematică de către Ford și colegii [20] pe baza a 18 publicații, IFG și IGT ambele au fost asociate cu creșteri modeste ale riscului de BCV. Acest lucru a fost confirmat de două meta-analize recente și mai extinse de la Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC) (Fig. 7-4), [21, 22] care a raportat date privind concentrația glicemiei a jeun, riscul de boală vasculară, dar și decese specifice cauzei la aproape 700.000 și 820.000 de persoane din 102 și 97 prospective.

studii, respectiv. La pacienții fără diabet, concentrațiile de glucoză din sânge peste 100 mg/dL au fost asociate cu cauze majore de deces, dar nu și concentrații între 70 și 100 mg/dL. Același lucru a fost valabil și pentru incidentul CHD și accidentul vascular cerebral.

În total, aceste date indică faptul că glicemia a jeun este asociată doar modest cu riscul de boală vasculară și că un nivel care depășește 100 mg/dL, dar nu între 70 și 100 mg/dL este asociat cu deces. Nivelurile de insulină pot fi superioare în predicția evoluției vasculare la pacienții predisbatici.

Riscul de boală coronariană a pacienților cu sindrom metabolic

În ultimii 10 ani, un număr mare de studii au raportat asocierea dintre sindromul metabolic și mortalitatea totală, precum și morbiditatea și mortalitatea BCV. Datele provin de la populații diverse și au inclus definiții diferite; cu toate acestea, în majoritatea studiilor, OMS, Federația Internațională de Diabet (IDF) și definițiile ATP III au fost utilizate. În prezent, există încă o controversă în desfășurare cu privire la dacă sindromul metabolic în ansamblu prezintă sau nu informații incrementale dincolo de acumularea factorilor de risc individuali. (Vezi și capitolul 4.)

Probabil cel mai des citat raport este de Lakka și colegii [23] din studiul Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) (Fig. 7-5), o cohortă prospectivă bazată pe populație de 1209 bărbați finlandezi cu vârsta cuprinsă între 42 și 60 de ani care inițial nu aveau BCV, cancer și diabet. Spre deosebire de alte studii, acest studiu timpuriu a folosit patru definiții diferite ale sindromului metabolic și a găsit o prevalență variind de la 8,8% la 14,3%. În timpul unei urmăriri de 11,4 ani, bărbații cu sindrom metabolic, așa cum este definit de criteriile NCEP, au fost de 2,5

RAPORTURI DE RISC (HR) PENTRU REZULTATELE VASCULARES LA PERSOANE CU DIABET față de cele fără diabet la momentul inițial

	Numărul de pacienți	HR (95% CI)	I ² (95% CI)
Boala coronariană	26.505	2,00 (1,83–2,19)	64 (54–71)
Moartea coronariană	11.556	2,31 (2,05–2,60)	41 (24–54)
Infarctul miocardic nefatal	14.741	1,82 (1,64–2,03)	37 (19–51)
Subtipuri de accident vascular cerebral			
Accident vascular cerebral	3.799	2,27 (1,95–2,65)	1 (0–20)
Accident vascular cerebral hemoragic	1.183	1,56 (1,19–2,05)	0 (0–26)
Accident vascular cerebral neclasificat	4.973	1,84 (1,59–2,13)	33 (12–48)
Alte decese vasculare	3.826	1,73 (1,51–1,98)	0 (0–26)
	1 12	1 4	

FIGURA 7-4 Rapoartele de risc (HR) pentru rezultatele vasculare la persoanele cu diabet zaharat comparativ cu cele fără diabet la momentul inițial. CI = Interval de încredere; eu ² = statistică pentru eterogenitate. *(Modificat din Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies,* Lancet *375:2215-2222, 2010).*

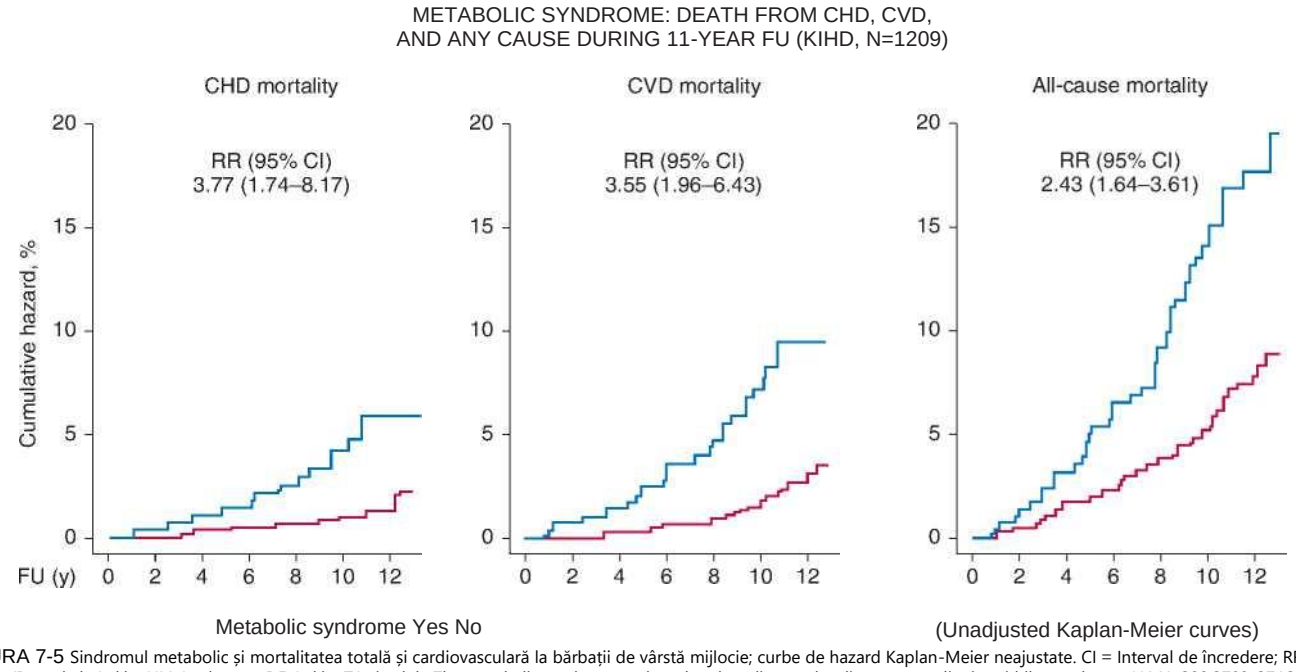
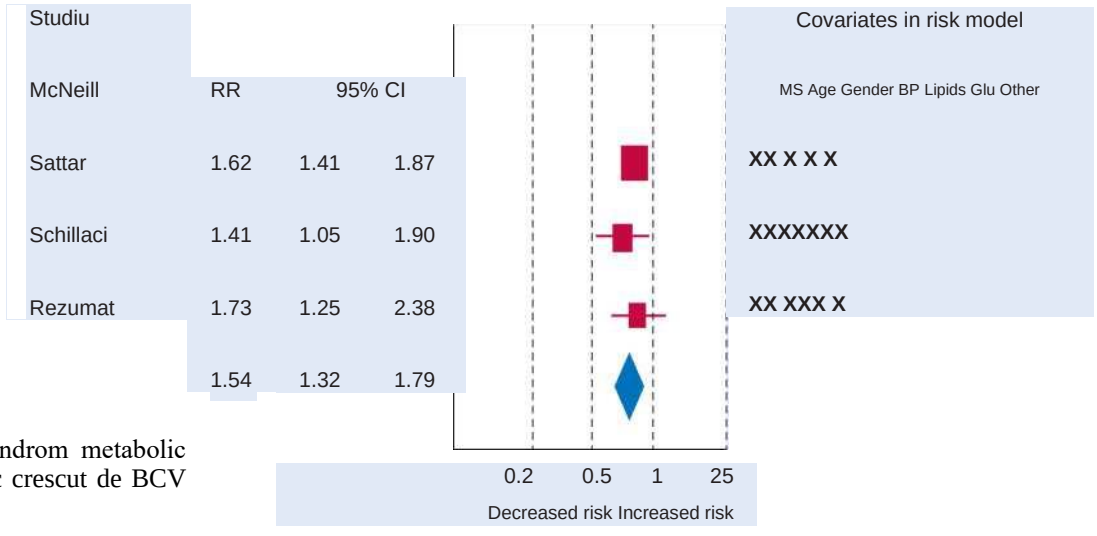


FIGURA 7-5 Sindromul metabolic și mortalitatea totală și cardiovasculară la bărbații de vârstă mijlocie; curbe de hazard Kaplan-Meier neajustate. CI = Interval de încredere; RR = risc relativ. *(Date de la Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA și colab: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men,* JAMA *288:2709-2716, 2002.)*

de ori mai multe șanse de a muri de CHD în analiza multivariabilă decât cele definite de criteriile OMS. Sindromul metabolic, așa cum este definit de OMS, a fost asociat cu o creștere de 2,6 ori a mortalității prin BCV și cu o mortalitate de 1,9 ori mai mare, indiferent de cauză. În studiul Botnia din Finlanda și Suedia, au fost studiați 4400 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 35 și 70 de ani. Riscul de CHD și accident vascular cerebral a fost crescut de trei ori la pacienții cu sindrom metabolic, iar mortalitatea cardiovasculară a fost semnificativ crescută atunci când a fost utilizată definiția OMS. Microalbuminuria ca componentă individuală a fost cel mai puternic factor de risc pentru decesul cardiovascular. [24] Printre 12.089 de persoane de vârstă mijlocie în alb și negru din studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), sindromul metabolic a fost prezent la 23% dintre cei fără diabet sau BCV prevalentă la momentul inițial. Pe parcursul a 11 ani de urmărire, bărbații și femeile cu sindrom metabolic au avut aproximativ 1,5 și de 2 ori mai multe șanse de a dezvolta CHD decât cei fără simptome după ajustarea pentru vârstă, fumat, colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută și rasă. Asocieri similare au fost prezente pentru accidentul vascular cerebral ischemic incident. Cu toate acestea, analiza de discriminare bazată pe aria de sub curbă din analiza caracteristicii de funcționare a receptorului (ROC) nu a arătat o îmbunătățire semnificativă clinică odată ce sindromul metabolic a fost adăugat la Scorul de risc Framingham. [25] În studiul Epidemiologia diabetului: Analiza colaborativă a criteriilor de diagnostic în Europa (DECODE), [26] Prevalența sindromului metabolic și relația acestuia cu mortalitatea de orice cauză și cardiovasculară au fost investigate în 11 cohorte europene prospective, cuprinzând 6156 bărbați și 5356 femei fără diabet, cu vârsta cuprinsă între 30 și 89 de ani. Urmărirea mediană a fost de 8,8 ani. A fost utilizată o versiune modificată a definiției OMS a sindromului metabolic și, pentru a fi clasificați ca având sindromul abolic, pacienții trebuiau să aibă hiperinsulinemie și două sau mai multe dintre următoarele: obezitate, hipertensiune arterială, dislipidemie sau reglare afectată a glucozei. The Prevalența standardizată în funcție de vârstă a sindromului metabolic a fost de 15,7% la bărbați și 14,2% la femei, iar raporturile de risc pentru toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu sindrom metabolic au fost de 1,44 și 2,26 la bărbați și 1,38 și, respectiv, 2,78 la femei, după ajustări pentru vârstă, colesterol din sânge și fumat. Datele de la Fra mingham Heart Study au oferit o imagine ușor diferită. La 3323 de pacienți de vârstă mijlocie, prevalența sindromului metabolic a fost determinată ca prezența sau absența obezității abdominale, colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare scăzută (HDL-C), trigliceridelor mari, hipertensiunii arteriale și IFG, iar urmărirea a fost de 8 ani. Prezența a trei sau mai multe din cinci criterii a fost observată la 26,8% dintre bărbați și 16,6% dintre femei; astfel, sindromul metabolic a fost mai răspândit la bărbații din SUA decât la bărbații europeni. La bărbați, riscul relativ ajustat în funcție de vârstă pentru BCV a fost de 2,9 (pentru CHD a fost de 2,5), iar pentru diabetul zaharat incident a fost de 6,9. Estimările riscului atribuibil populației au fost de 34%, 29% și 62% la bărbați și 16%, 8% și, respectiv, 47% la femei. Astfel, sindromul metabolic la această populație din SUA a reprezentat până la o treime din evenimentele BCV. [27] Variabilitatea regională considerabilă a prevalenței sindromului metabolic este evidentă din Studiul longitudinal italian privind îmbătrânirea, [28.] în care, pe baza criteriilor ATP III, prevalența la bărbații nediabetici a fost de 26% și la femeile nediabetice a fost de 15,5%. Populația totală cuprindea 5632 de indivizi cu vârsta cuprinsă între 65 și 84 de ani la momentul inițial, iar mortalitatea prin BCV a fost evaluată pe parcursul a 4 ani de urmărire. În această perioadă, bărbații nediabetici cu sindrom metabolic au avut o mortalitate prin BCV cu 12% mai mare decât cei fără; nu a fost găsită nicio diferență semnificativă la femei. În UKPDS 78, [29] 5102 pacienți cu diabet de tip 2 nou diagnosticați au fost urmăriți pentru o perioadă mediană de 10 ani. Sindromul metabolic s-a bazat pe criteriile ATP III, OMS, IDF și Grupul european pentru studiul rezistenței la insulină și

a fost găsit la 61%, 38%, 54% și, respectiv, 24%.

RR ȘI 95% CI PENTRU SM ȘI INCIDENTE EVENIMENTE CV ȘI DECES ÎN STUDII UTILIZARE MODELE MV



Pacienții cu sindrom metabolic au avut un risc crescut de BCV

FIGURE 7-6 Relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) for metabolic syndrome and incident cardiovascular events and death in studies that simultaneously included metabolic syndrome and some of its components into multivariable (MV) models. BP = Blood pressure; MS = metabolic syndrome. *(Modified from Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al: Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies,* J Am Coll Cardiol *49:403414, 2007.)*

comparativ cu cei fără (riscul la cei fără sindrom metabolic a fost între 23% și 33%, în funcție de definiția utilizată). Cu toate acestea, valoarea predictivă pozitivă a sindromului metabolic pentru BCV a fost de numai 13% până la 39%. Pe baza unei discriminări atât de slabe în ceea ce privește BCV, autorii au concluzionat că sindromul metabolic poate avea o valoare clinică limitată pentru stratificarea riscului de BCV la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. În cele din urmă, în Studiul Rancho Bernardo, [30] 977 de bărbați și 1141 de femei cu vârsta cuprinsă între 40 și 94 de ani au fost recrutați între 1984 și 1987 și urmăriți pentru mortalitate pe o perioadă de maximum 20 de ani. Au fost măsurați diferiți biomarkeri cardiometabolici, cum ar fi adiponectina, leptina, grelina, interleukina 6 (IL-6) și CRP și a fost utilizată definiția ATP III a sindromului metabolic. La cei cu sindrom metabolic, a existat un risc brut de 65% crescut pentru CHD. Această asociere nu a scăzut semnificativ după ajustarea pentru adiponectină, lep staniu și grelină, dar a fost atenuată cu 25% după ajustarea pentru IL-6 și CRP. Astfel, autorii au concluzionat că acești hormoni de semnalizare a adipozității și markeri ai inflamației explică puțin din asocierea dintre sindromul metabolic și mortalitatea CHD. În cele din urmă, într-o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor longitudinale, Gami și colegii [31] au găsit 37 de studii eligibile cu 43 de cohorte. Asocierea dintre sindromul metabolic și evenimentele cardiovasculare a fost mai puternică la femei, în studiile care au înrolat persoane cu risc scăzut și în studiile care au folosit definiția OMS . Cel mai important, asocierea a rămas semnificativă statistic după ajustarea pentru factorii tradiționali de risc cardiovascular, cu un risc relativ de 1,54 (Fig. 7-6).

Astfel, în ciuda unei controverse în curs de desfășurare, datele agregate sugerează o asociere modestă independentă între - sindromul metabolic și incidența diferitelor rezultate cardiovasculare. Pe lângă rolul său potențial ca marker de risc, sindromul metabolic poate servi ca un instrument educațional important.

Riscul de boală coronariană al pacienților cu diabet zaharat de tip 2 (diabetul ca echivalent al bolii coronariene)

Riscul pronunțat crescut al pacienților diabetici pentru BCV a fost raportat pentru prima dată în 1979, pe baza a 20 de ani de supraveghere a cohortei Framingham, care a evidențiat un risc crescut de două până la trei ori de complicații aterosclerotice în diferite paturi vasculare, cel mai puternic impact fiind observat asupra claudicației intermitente. [32] Studiul cu cel mai mare impact asupra conștientizării noastre cu privire la un risc crescut de - complicații cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat, care a condus consecutiv la noțiunea de diabet zaharat ca echivalent CHD, a provenit dintr-un studiu caz-control bazat pe populație, publicat de Haffner și colegii (Fig. 7-7). [33] Bazat pe o perioadă de 7 ani

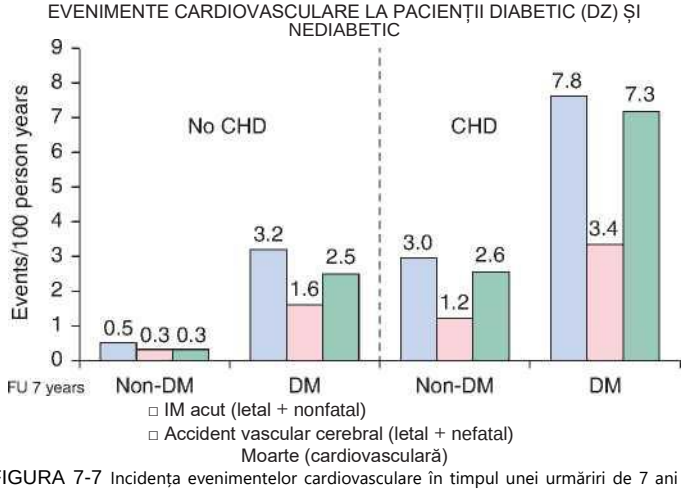


FIGURA 7-7 Incidența evenimentelor cardiovasculare în timpul unei urmăriri de 7 ani în raport cu antecedentele de IM la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și la pacienții non-diabetici. *(Date de la Haffner SM, Lehto S, R o € nnemaa T, et al. Mortalitatea prin boală coronariană la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și la pacienții nediabetici cu și fără infarct miocardic anterior,* N Engl J Med *339:229-234, 1998.)*

Urmărirea a 1373 de pacienți non-diabetici și 1059 de pacienți diabetici, ratele de incidență pentru IM non-fatal și fatal la pacienții non-diabetici cu și fără IM anterior la momentul inițial au fost de 18,8% și, respectiv, 3,5%, în timp ce la pacienții diabetici cu și fără IM anterior au fost de 45% și 22%, respectiv . Astfel, incidența la pacienții nediabetici cu infarct miocardic anterior a fost similară cu cea a pacienților diabetici fără infarct miocardic anterior. Acest lucru a fost observat și pentru accidentul vascular cerebral nefatal și fatal și pentru moartea cardiovasculară. Analizele din marele registru Organizație pentru Evaluarea Strategiilor pentru Sindroame Ischemice (OASIS) au furnizat un rezultat similar pentru mortalitatea totală ca variabilă de rezultat (Fig. 7-8). Riscul relativ de deces pe 2 ani a fost de 1,99 (interval de încredere 95% [IC] 1,52-2,60) pentru pacienții cu diabet zaharat și fără BCV anterioară și a fost de 1,71 (IC 95% 1,44 2,04) pentru pacienții fără diabet, dar BCV anterioare. [34] Cu toate acestea, studii suplimentare cu definiții mai riguroase ale pacienților cu infarct miocardic și diabet zaharat au arătat un risc considerabil mai mic la pacienții cu diabet zaharat, dar fără BCV, comparativ cu pacienții după infarct miocardic, dar fără diabet. În studiul efectuat de Evans și colegii, [35] Au fost recrutați și urmăriți mai mult de 10 ani 3402 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticați și 5350 pacienți în perioada post-IM acut. În comparație cu pacienții cu diabet, grupul post-IM a avut un risc crescut de deces de aproape trei ori și un risc de spitalizare de aproximativ trei ori mai mare cu un IM recurent. Acest rezultat a fost susținut de datele din studiul ARIC bazat pe populație, [36] în care 13.719 bărbați și femei afro-americani și albi cu vârsta cuprinsă între 45 și 74 de ani au fost studiati din 1987 până în 1989. În modelele multivariabile, pacienții cu antecedente de IM, dar fără diabet la momentul inițial, au avut un risc de 1,9 ori mai mare de infarct miocardic fatal și non-fatal și un risc de 1,8 ori mai mare de mortalitate prin cardiopatie cerebrală cu infarct miocardic fără antecedente. Cu toate acestea, riscul de accident vascular cerebral a fost similar între pacienții diabetici fără infarct miocardic și pacienții nediabetici cu infarct miocardic. Aceste date sugerează că pacienții cu diabet zaharat prezintă un risc crescut de complicații cardiovasculare, dar acest risc este mai mic și nu este identic cu cel al pacienților care au suferit deja un eveniment CHD. Privind tendințele complicațiilor cardiovasculare la diabetici

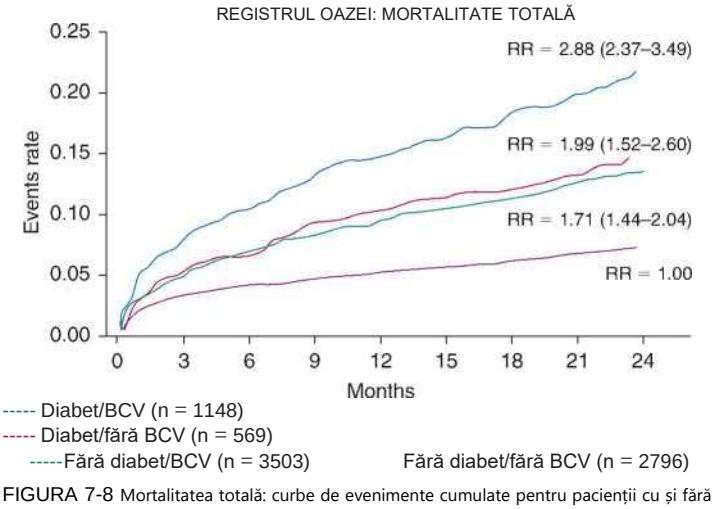


FIGURA 7-8 Mortalitatea totală: curbe de evenimente cumulate pentru pacienții cu și fără diabet în raport cu BCV cunoscute anterior. *(Modificat din Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra prognosticului pe termen lung la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic non - Q-wave: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry,* Circulation *102:10001914,20001914).*

pacienți, [37] în ciuda riscului crescut în comparație cu pacienții fără diabet, cei cu diabet au avut o reducere cu aproximativ 50% a ratei incidentelor de BCV, așa cum sa observat la participanții nediabetici, deși la un nivel absolut mai ridicat. Mai recent, Wannamethee și colegii [38] a analizat impactul duratei diabetului asupra riscului de BCV și a mortalității tuturor cauzelor la bărbații în vârstă. În analiza lor prospectivă bazată pe mai mult de 4000 de bărbați cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 de ani, cu o urmărire de 9 ani, autorii au putut demonstra că pacienții cu debut precoce și tardiv a diabetului au avut un risc semnificativ crescut de apariție a bolii coronariene majore și a evenimentelor cardiovasculare și a mortalității de orice cauză în comparație cu bărbații nediabetici care nu aveau nici un istoric de ajustări de risc multivariabile, cum ar fi MRP. Factorul Willeb Rand și disfuncția renală. Cu toate acestea, bărbații cu diabet cu debut precoce, definit ca debut înainte de vârsta de 60 de ani și cu o durată mai mare de 10 ani, au avut un risc cam similar în comparație cu bărbații cu IM anterior fără diabet. Astfel, durata diabetului joacă un rol important și numai cei cu boală de lungă durată, pe baza acestor date, pot fi considerați a avea un echivalent CHD (Fig. 7-9).

Aceste date epidemiologice sunt susținute de studii mecaniciste provenite dintr-un registru prospectiv al pacienților diabetici supuși angiografiei coronariene diagnostice și IVUS la care, pe lângă prezența și extinderea plăcii evaluate prin informații în tonuri de gri, a fost utilizată o modalitate derivată din IVUS, histologie virtuală (VH). Pacienții cu diabet cu durata de 10 ani sau mai mult au prezentat o încărcare mai mare a plăcii în majoritatea segmentelor bolnave; de asemenea, proporția fibroateromului subțire definit de IVUS (TCFA) la cei cu diabet zaharat de lungă durată a fost mai mare decât la cei cu diabet cu o durată mai mică de 10 ani. Această asociere a fost prezentă chiar și cu ajustări multivariabile ținând cont de caracteristicile clinice și modalitățile de tratament. [39]

O meta-analiză anterioară [40] pe baza a 37 de cohorte prospective cuprinzând aproape 450.000 de pacienți, a arătat că rata bolilor coronariene fatale a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat decât la cei fără (5,4% față de 1,6%). În plus, această meta-analiză a confirmat datele din studiul Framingham conform cărora femeile cu diabet au un risc cu 50% mai mare de apariție a bolii coronariene fatale decât bărbații, ceea ce poate fi explicat într-o oarecare măsură printr-un profil de risc advers mai extins și, în plus, prin diferențe de tratament. Două meta-analize mai recente ale ERFC (Fig. 7-10) [21 , 22] a demonstrat în mod clar că diabetul zaharat a fost asociat cu un risc în exces de două ori pentru o gamă largă de boli vasculare, independent de factorii de risc convenționali. Acest studiu s-a bazat pe aproape 700.000 de pacienți de la care erau disponibile date individuale și la care au avut loc peste 50.000 de rezultate vasculare fatale și nefatale. De notat, pe lângă ajustarea pentru factorii de risc convenționali, în această meta-analiză, au fost disponibile și date despre markerii inflamatori și renali care nu au atenuat semnificativ asocierea. Această bază de date mare a arătat, de asemenea, în mod clar că impactul diabetului nu se limitează la complicațiile vasculare cum ar fi CHD, accidentul vascular cerebral, boala arterială periferică (PAD) și moartea vasculară, dar diabetul - afectează și o varietate de alte cauze de deces, inclusiv cancere, boli infecțioase, boli renale și hepatice și, în final, tulburări mintale.

Pe lângă dovezile solide din numeroase studii epidemiologice prospective pe termen lung care arată că prezența diabetului zaharat este asociată cu rezultate adverse vasculare și nonvasculare, există, de asemenea, detalii detaliate.

DURATION OF DIABETES IN MEN w/o PREV. MI AND ADJ. HRs OF MAJOR CVD EVENTS AND ALL-CAUSE

	Duration of Diabetes Mellitus in Years		
	0–1	2–7	a 8
No. of participants	202	103	109
CVD events			
Rate per 1000 person-years (No. of events)	20.3(32)	19.7(16)	36.6(29)
Age-adjusted HR (95% CI)	1 [Reference]	1.14(0.78–1.67)	1.39(0.98–1.96)
Adjusted HR (95% CI)*	1 [Reference]	1.19(0.79–1.80)	1.49(1.03–2.16)
All-cause mortality			
Rate per 1000 person-years (No. of events)	38.0(60)	44.4(36)	66.9(53)
Age-adjusted HR (95% CI)	1 [Reference]	1.10(0.85–1.43)	1.35(1.06–1.70)
Adjusted HR (95% CI)*	1 [Reference]	1.10(0.83–1.47)	1.39(1.07–1.79)

Abbreviations: CI, confidence interval; CVD, cardiovascular disease; HR, hazards ratio; MI, myocardial infarction.
CVD events include nonfatal MI or CVD deaths.
*Adjusted for age, smoking, alcohol consumption, social class, body mass index, physical activity, stroke, systolic blood pressure, high-density lipoprotein and total cholesterol levels, low forced expiratory volume in 1 second, estimated glomerular filtration rate, C-reactive protein level, and von Willebrand factor level.

Rates per 1000 person-years, men aged 60–79 yrs

FIGURE 7-9 Duration of diabetes in 414 diabetic men without previous MI aged 60to 79 years and rates per 1000 person-years and adjusted HRs of major CVD events and all-cause mortality. *(Modified from Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al: Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors,* Arch Intern Med *171:404-410, 2011.)*

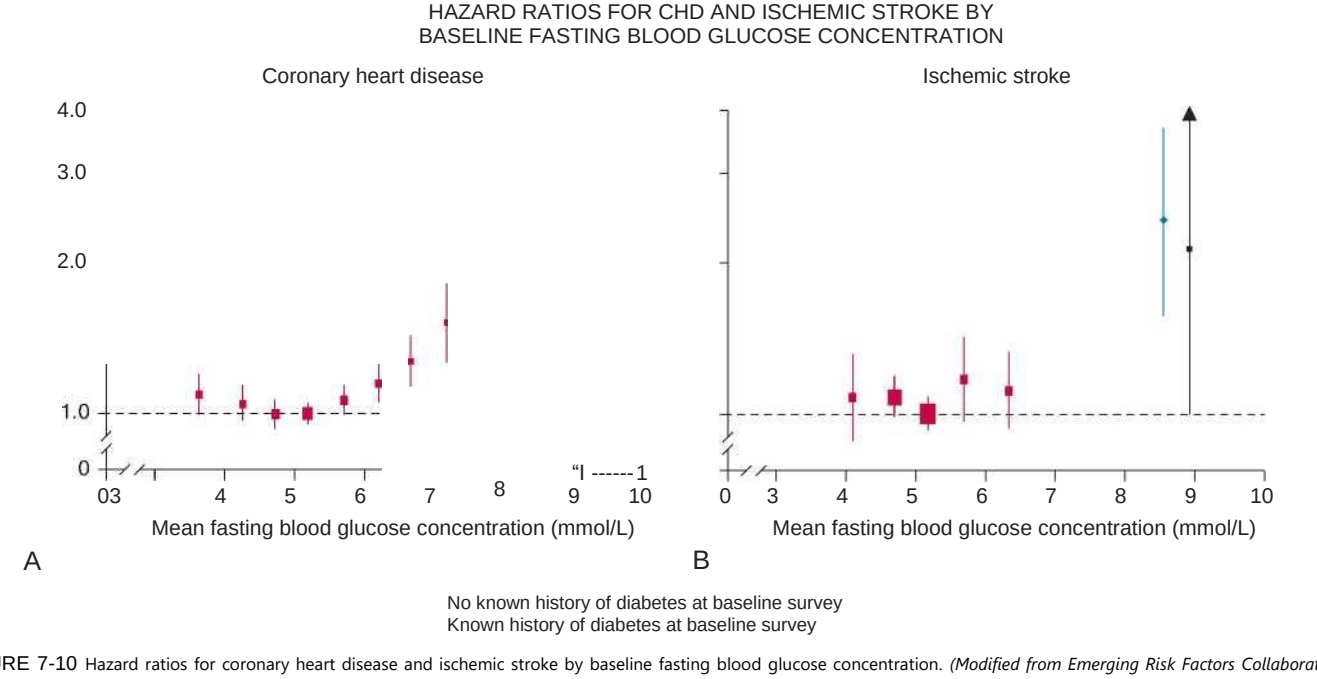


FIGURE 7-10 Hazard ratios for coronary heart disease and ischemic stroke by baseline fasting blood glucose concentration. *(Modified from Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies,* Lancet *375:2215-2222, 2010.)*

date privind controlul metabolic pe termen lung, așa cum este evaluat de hemoglobina A1c (HbA1c), la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și asocierea acestuia cu complicații macrovasculare, cum ar fi IM, accident vascular cerebral, amputație și mortalitate totală. Astfel de date au fost raportate mai întâi din UKPDS 35. [41] În acest studiu prospectiv amplu, incidența complicațiilor clinice a fost asociată semnificativ cu glicemia, demonstrând că fiecare

Reducerea cu 1% a mediei HbA1c a fost asociată cu reduceri ale riscului de 21% pentru orice obiectiv legat de diabet, 21% pentru decese și 40% pentru IM. Astfel, gradul de hiperglicemie pare a fi strâns legat de rezultatul vascular și de mortalitatea de orice cauză. Aceste date au fost confirmate într-un alt studiu de cohortă bazat pe populație din Norfolk, Regatul Unit : European Prospective Investigation into Cancer

și Nutriție (EPIC). [42] Baza de date cuprindea 4662 bărbați cu vârsta cuprinsă între 45 și 79 de ani cărora li sa măsurat HbA1c la momentul inițial
în 1995 până în 1997 și au fost urmărite până în 1999. Rezultatul principal de interes a fost un compus de mortalitate din toate cauzele, BCV și boala cardiacă ischemică. Bărbații cu diabet zaharat manifest au avut un risc de deces de 3,5 ori mai mare din toate cauzele, un risc de mortalitate cardiovasculară de peste 8 ori mai mare și un risc de CHD de 10 ori mai mare în comparație cu pacienții cu o HbA1c mai mică de 5%. Cu toate acestea, în cadrul mai multor categorii de HbA1c de la sub 5% la peste 7%, a existat o creștere treptată pentru toate obiectivele menționate mai sus, sugerând că chiar și în intervalul normal superior al HbA1c este prezent un risc crescut de deces sau de complicații coronariene nefatale. Datele din studiul amplu ARIC bazat pe mai mult de 11.000 de adulți afroamericani sau albi au demonstrat, de asemenea, că valorile HbA1c la momentul inițial au fost asociate cu diabetul nou diagnosticat și cu rezultatele cardiovasculare (Fig. 7-11). Similar cu EPIC Norfolk, acest studiu a arătat, de asemenea, un risc crescut pentru diabet și rezultat cardiovascular chiar și în intervalul normal pentru HbA1c, dar creșterea riscului a fost deosebit de pronunțată la cei cu o HbA1c de 6,5% sau mai mare. Rezultate similare au fost găsite pentru CHD și pentru accident vascular cerebral. [43] Cu toate acestea, într-un studiu cu o prevalență ridicată a diabetului zaharat, Strong Heart Study, [44] în care HbA1c și glucoza plasmatică a jeun au fost măsurate la mai mult de 4500 de adulți nativi americani, nici HbA1c, nici glucoza din sânge nu s-au adăugat la factorii de risc cardiovascular convenționali în predicția CHD sau BCV total.

Pentru a rezuma, există dovezi clare dintr-un număr mare de studii epidemiologice prospective bine controlate, că prezența diabetului de tip 2 este asociată cu un risc crescut de aproximativ două ori pentru diferite complicații cardiovasculare. La cei cu diabet, controlul pe termen lung al metabolismului glucozei pare să joace un rol important, deoarece s-a observat o relație puternică în mai multe studii între nivelurile de HbA1c și rezultatul cardiovascular, precum și mortalitatea totală.

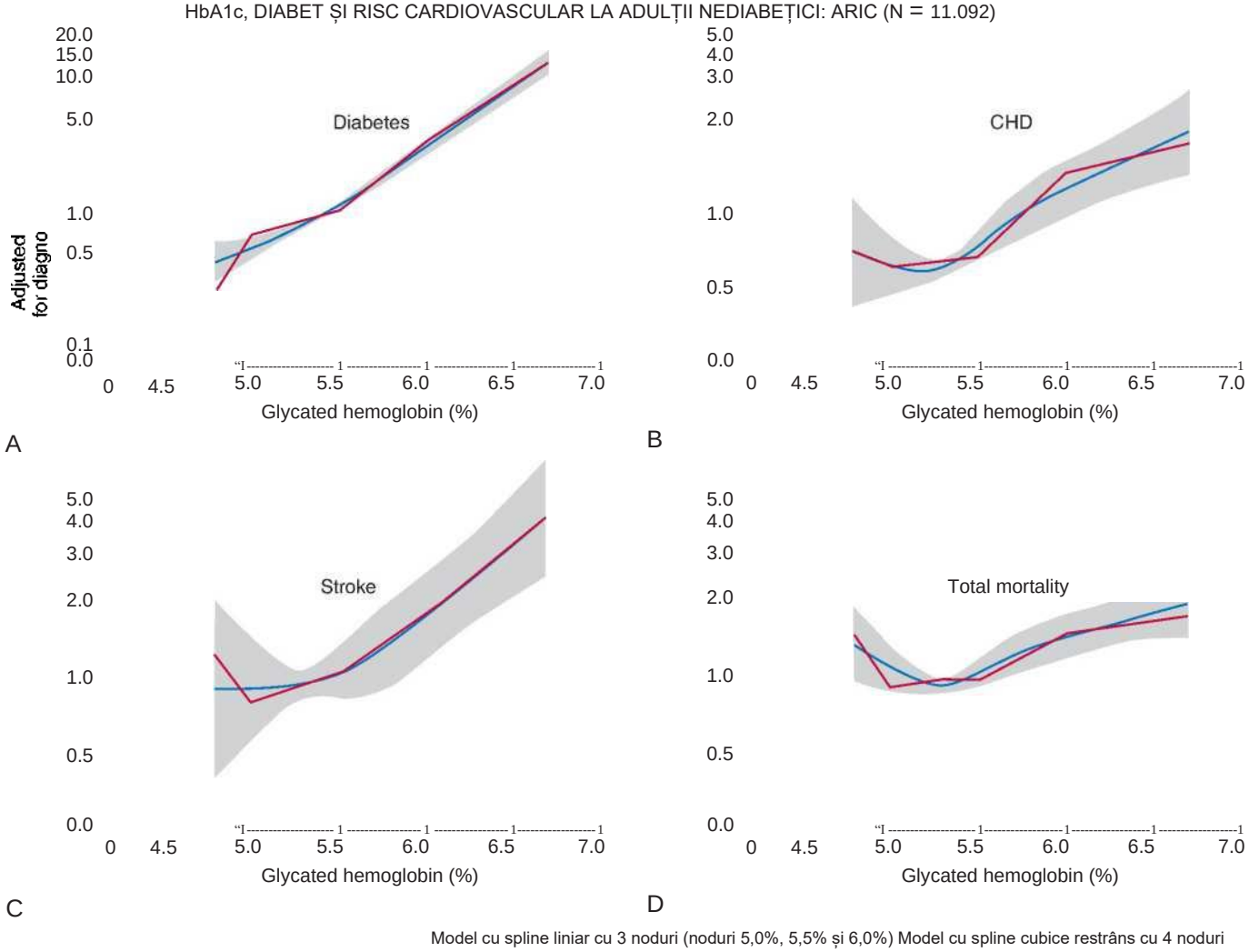


FIGURA 7-11 HR ajustate pentru diabet și CHD auto-raportate diagnosticate, accident vascular cerebral ischemic și deces din orice cauză, în conformitate cu valoarea inițială a hemoglobinei glicate. *(Date de la Selvin E, Steffes MW, Zhu H și colab.: Hemoglobină glicată, diabet și risc cardiovascular la adulții nondiabetici,* N Engl J Med *362:800-811, 2010.)*

PROGNOSTIC PE TERMEN SCURT ȘI PE TERMEN LUNG DUPĂ INFARCTUL ACUT DE MIOCARDIA LA PACIENȚI CU METABOLISM PATOLOGIC DE GLUCOZĂ ȘI DUPĂ INTERVENȚII CORONARIE SAU CU INSUFICIENTĂ CARDIACĂ

Un SCA, în special MI (IM non-segment ST [NSTEMI] sau MI cu segment ST [STEMI]) este asociat cu o stimulare profundă a sistemului nervos simpatic (SNS). Deoarece SNS afectează negativ metabolismul glucozei, o serie de studii au analizat glicemia la internare la pacienții fără diabet manifest și relația acesteia cu complicațiile spitalicești și rezultatul pe termen lung. Stranderi și colegii [45] a studiat 846 de pacienți pentru o perioadă mediană de 15 luni. O creștere de 18 mg/dL a glicemiei la internare a fost asociată cu o creștere cu 4% a mortalității la pacienții nediabetici și cu 5% la pacienții diabetici. Astfel, glicemia la internare a fost asociată în mod similar cu riscul pe termen lung la pacienții non-diabetici, precum și la pacienții diabetici. Acest rezultat nu este surprinzător, dat fiind faptul că toleranța anormală la glucoză și sindromul metabolic sunt factori de risc obișnuiți la pacienții cu IM acut. Într-un studiu, două treimi dintre pacienții după un IM au avut toleranță anormală la glucoză la externare, comparativ cu doar 35% la control. [46] Într-un alt studiu, aproape 50% au prezentat sindrom metabolic la internarea în spital cu un SCA, care a fost un predictor puternic și independent al letalității în spital, dar și al insuficienței cardiace severe. [47] Într-un eșantion național de pacienți vârstnici (n = 142.000) internați pentru infarct miocardic acut în Statele Unite între 1994 și 1996, nivelurile mai ridicate de glucoză au fost în mod clar asociate cu un risc mai mare de mortalitate la 30 de zile la pacienții fără diabet cunoscut, comparativ cu cei cu diabet. În schimb, în rândul pacienților diabetici, o mortalitate mai mare a fost observată doar la cei cu niveluri foarte ridicate de glucoză (> 240 mg/dL) (Tabelul 7-1). [48] Într-un registru de infarct miocardic bazat pe populație, MONICA/KORA Augsburg, autorii au studiat nivelurile de glucoză din sânge la admitere la 1631 de pacienți nediabetici și 659 de pacienți diabetici și nivelurile de admitere aferente la 30 de zile, precum și letalitatea de caz la 1 și 3 ani . Nivelurile de glucoză din sânge la internare au fost împărțite în quartile, iar pacienții fără diabet cunoscut din quartila superioară (> 150 mg/dL) au prezentat un risc de aproape trei ori de deces în timpul spitalizării în analiza multivariabilă. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, o relație similară a fost observată în analiza ajustată în funcție de vârstă și sex, dar odată ce tratamentul a fost luat în considerare, precum și complicațiile în spital , a existat doar o tendință de creștere a mortalității în spital, care nu a mai fost semnificativă statistic. În ceea ce privește rezultatele la 1 și 3 ani după excluderea celor care au murit în 28 de zile, doar o tendință nesemnificativă a fost observată la pacienții fără diabet, în timp ce nu a fost găsit niciun efect la pacienții diabetici. După 3 ani, nu a fost observată nicio asociere cu risc crescut de deces la pacienții fără sau cu diabet. [49] Date din același registru bazat pe populație [50] au demonstrat la mai mult de 2200 de pacienți internați cu IM din 1985 până în 1992 o mortalitate crescută la 28 de zile și la 5 ani la pacienții diabetici comparativ cu pacienții nediabetici (12,6% față de 7,3% la 28 de zile). Mortalitatea la cinci ani a crescut cu 64% la pacienții diabetici, comparativ cu pacienții non-diabetici. McGuire și colegii [51] a demonstrat la 12.142 de pacienți din studiul Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb), care a prezentat cu întregul spectru al SCA că pacienții diabetici au avut un risc global crescut de deces sau reinfarct, indiferent dacă prezentau STEMI sau NSTEMI, la 30 de zile și la 6 luni. În plus, un număr mare de studii observaționale și rapoarte din studiile randomizate mari au arătat în mod constant un risc crescut de rezultate cardiovasculare adverse la pacienții cu diagnostic de diabet la internare în timpul ședерii în spital sau pe termen lung. [34 , 52 _ 54]

În plus, diabetul a fost un predictor puternic al rezultatului advers la pacienții internați cu SCA care au suferit - revascularizare coronariană fie prin intervenție coronariană percutanată (ICP) fie prin bypass coronarian (CABG). [55] Date similare au fost raportate din studiul Preven tion of Restenosis with Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) pentru PCI la pacienți stabili [56] și dintr-un set mare de date de pacienți stabili care au suferit CABG. [57] În cele din urmă, la 1241 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, [58] a fost observat un impact semnificativ statistic al diabetului zaharat asupra supraviețuirii cardiace. În mod specific, diabetul a fost un predictor independent al mortalității cardiovasculare la pacienții cu ischemie, dar nu și la pacienții non-ischemici.

În rezumat, pacienții cu IGT cunoscut, sindrom metabolic , diabet de tip 2 manifest sau chiar hiperglicemie indusă de stres în timpul unui eveniment coronarian acut sunt la

TABLE 7-1 Effect of Admission Glucose on Mortality After Multivariable Adjustment

	HR (95% CI)			
	Glucose >110-140 mg/dL	Glucose >110-170 mg/dL	Glucose >170-240 mg/dL	Glucose >240 mg/dL
All Patients†				
30-day mortality	1.13 (1.08-1.19)	1.31 (1.24-1.38)	1.52 (1.44-1.60)	1.77 (1.68-1.87)
1-year mortality	1.07 (1.03-1.10)	1.17 (1.13-1.21)	1.31 (1.27-1.36)	1.46 (1.41-1.52)
In Patients Without Known Diabetes‡				
30-day mortality	1.17 (1.11-1.24)	1.37 (1.29-1.44)	1.63 (1.54-1.73)	1.87 (1.75-2.00)
1-year mortality	1.09 (1.05-1.13)	1.20 (1.16-1.25)	1.37 (1.31-1.43)	1.56 (1.48-1.63)
In Patients With Diabetes§				
30-day mortality	0.90 (0.78-1.04)	0.99 (0.86-1.13)	1.09 (0.97-1.24)	1.32 (1.17-1.49)
1-year mortality	0.96 (0.87-1.06)	0.95 (0.86-1.04)	1.04 (0.96-1.14)	1.16 (1.07-1.26)

*Risk-adjusted hazard ratio (HR) with its respective 95% CI.
†All patients with admission glucose <110 mg/dL (referent group).
‡Patients without recognized diabetes and admission glucose <110 mg/dL (referent group).
§Patients with diabetes and admission glucose <110 mg/dL (referent group).
Data from Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al: Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes, *Circulation* 111:3078-3086, 2005.

risc crescut de complicații pe termen scurt și lung, inclusiv moartea vasculară. Diabetul zaharat rămâne, de asemenea, un factor de risc puternic pentru rezultatul advers în intervențiile coronariene , cum ar fi PCI și CABG, fie în timpul unei situații de urgență, fie la pacienții stabili. În cele din urmă, la pacienții cu complicații de la IM, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, diabetul reprezintă un factor de risc puternic pentru evoluția viitoare, în special în cardiomiopatia ischemică.

BOLI ARTERIALE PERIFERICE SI DIABETUL

Datele timpurii din studiul Framingham au sugerat anterior că diabetul poate fi în mod deosebit strâns legat de boala arterială periferică (PAD). [32] Riscul de PAD este de obicei crescut de două ori până la patru ori la pacienții diabetici, comparativ cu cei nediabetici. [59] Similar cu asocierile observate între diabet și CAD, durata și severitatea diabetului determină incidența și amploarea PAD. [60] De remarcat, așa cum se observă și în arborele arterial coronarian, PAD asociată cu diabetul zaharat este de obicei caracterizată prin leziuni mai difuze și mai distale decât la pacienții cu diabet zaharat. Datele din studiul amplu al National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (1999 - 2204) la un total de 7058 de pacienti cu varsta de 40 de ani si peste au aratat cea mai mare prevalenta a PAD in randul adultilor in varsta, non-hispanici, negrilor si femeilor. În analiza multivariabilă, în special diabetul zaharat, dar și hipertensiunea arterială, boala cronică de rinichi și fumatul au fost factori de risc puternici după ce au fost luate în considerare diferențele de vârstă, sex și rasă și etnie. [61] La nivel național al SUA, aproximativ 2,4 milioane până la 3,6 milioane de pacienți diabetici au PAD. [62] Pe baza evaluării neinvazive folosind ABI, aproximativ 20% până la 30% dintre pacienții cu diabet au PAD prevalentă (definită ca un ABI sub 0,9). Similar cu asocierile din arborele arterial coronarian, în UKPDS durata diabetului zaharat și gradul de control glicemic au fost factori de risc independenți pentru PAD. [63] In plus, afro-americanii si pacientii de origine hispanica cu diabet au avut un risc crescut de PAD. [64] Aproximativ o pătrime dintre pacienții diabetici cu PAD prezintă progresia simptomelor pe o perioadă de 5 ani și o rată a amputațiilor de aproximativ 4%. În timp ce, în general, simptomele PAD sunt stabile, există o creștere uimitoare a evenimentelor CHD în aceeași perioadă de timp, cu o rată a infarctului cerebral nefatal de 20% și a accidentelor vasculare cerebrale și o rată a decesului de 30%. [65] În mod clar, prevalența PAD diferă în raport cu comorbiditatea prezentă la pacientul individual. Astfel, a fost raportată o prevalență crescută a PAD la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială și în special cu boală renală cronică sau chiar mai pronunțată boală renală în stadiu terminal. Mai mult, în aceste subgrupe, gradul de control al glicemiei , evaluat de HbA1c, a fost puternic crescut, cu risc de dezvoltare a PAD și, în final, necesitatea amputației membrelor. [66]

În rezumat, diabetul este asociat cu un risc crescut de PAD, iar gradul de control al glicemiei este asociat cu severitatea rezultatului. Cu toate acestea, majoritatea pacienților diabetici au PAD asimptomatică și doar aproximativ 20% sunt simptomatici. În ceea ce privește distribuția vaselor, PAD este mai difuză și localizată distal. O grupare de factori de risc suplimentari la pacienții diabetici poate contribui puternic la PAD mai extinsă și mai severă.

DIABETUL ȘI BOALA CORONARĂ LA FEMEIE

De la primele publicații de la Framingham, riscul de complicații coronare sau cardiovasculare generale a fost raportat a fi mai mare la femei comparativ cu bărbați cu aproximativ 50%. În plus, în timpul fazei acute a unui eveniment ischemic, riscul de deces este mai mare la femei decât la bărbați, în ciuda faptului că se ia în considerare vârsta și potențialele diferențe în strategiile de tratament. Există mai multe studii epidemiologice prospective bine controlate care au analizat diferențele de gen la pacienții diabetici în ceea ce privește rezultatul cardiovascular fatal sau nefatal. În Studiul Rancho Bernardo, [67] în timpul unei urmăriri de 14 ani la bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani, riscul relativ de boală cardiacă ischemică la pacienții diabetici față de cei nediabetici a fost de 1,8 la bărbați și 3,3 la femei după ajustarea vârstei și 1,9 la bărbați și 3,3 la femei după ajustarea vârstei, tensiunii arteriale sistolice, colesterolului (IMB), masa corporală și țigară. Această diferență de gen poate fi explicată în mare măsură printr-o rată de supraviețuire persistent mai favorabilă a femeilor decât a bărbaților fără diabet. Cu toate acestea, nu fusese sugerată nicio explicație fiziopatologică convingătoare . În British Regional Heart Study și British Women's Heart Health Study, Wannamethee și colegii [68] a analizat un panou mare de markeri de risc tradiționali și mai noi, cum ar fi rezistența la insulină, inflamația, coagularea activată și disfuncția endotelială la 7529 de bărbați și femei cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 de ani fără IM anterior. Femeile nediabetice au tins în mod clar să aibă un profil de factor de risc mai favorabil – care, totuși, a fost atenuat în starea diabetică. Circumferința taliei, IMC, nivelul factorului von Willebrand, numărul de celule albe din sânge, rezistența la insulină , tensiunea arterială diastolică, HDL-C, activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) și nivelul factorului VIII au diferit mai mult între femeile diabetice și nediabetice decât între bărbații diabetici și nediabetici. Astfel, profilul mai extins al factorilor de risc la femei poate explica riscul crescut de BCV. Este interesant de remarcat faptul că în Studiul de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS) [69] la femeile cu CHD, substituția hormonală a redus incidența diabetului cu 35%. Aportul de estrogen și progestativ la femeile aflate în postmenopauză le-a îmbunătățit profilul metabolic, dar pe baza altor efecte adverse, în special o creștere a incidenței cancerului de sân, [70.] înlocuirea hormonală nu poate fi recomandată în acest scop. Date suplimentare sugerează un risc deosebit de crescut la femeile cu diabet care au dezvoltat complicații după IM, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă. Într-un studiu pe mai mult de 900 de pacienți, dintre care 41% erau femei, riscul crescut de deces la pacienții diabetici a părut a fi deosebit de important la femei. [71]

Pe scurt, datele din mai multe studii epidemiologice și registre indică faptul că femeile cu diabet au un risc mai mare de complicații cardiovasculare în timpul evenimentului acut, dar și pe termen lung. Acest lucru poate fi cel puțin parțial rezultatul diferenței de vârstă binecunoscute în apariția unui prim IM între sexe, dar poate fi și rezultatul diagnosticării tardive a evenimentelor ischemice acute la femei și, de asemenea, al diferențelor în strategiile de tratament - care, în prezent, sunt în scădere. În plus, în special la femeile în vârstă, profilul factorilor de risc pare a fi mai extins decât la bărbații diabetici, ceea ce poate oferi o explicație suplimentară pentru diferențele dintre - rezultatele relevante. Cu toate acestea, alte diferențe specifice de gen pot juca în continuare un rol, dar acest domeniu necesită investigații suplimentare.

DIABET ȘI ATEROSCLEROTIC COMPLICAȚII: DIFERENȚE GEOGRAFICE ȘI ETNICE

Din cauza epidemiei de obezitate și a dobândirii rapide a stilului de viață occidental în multe țări asiatice și în America Latină, prevalența și incidența diabetului zaharat cresc dramatic la nivel mondial, cu o creștere mult mai pronunțată în fostele țări în curs de dezvoltare, comparativ cu societățile industrializate consacrate. O creștere de 42% a fost estimată pentru perioada cuprinsă între 1995 și 2025 în țările dezvoltate și o creștere de aproximativ 170% în țările în curs de dezvoltare în aceeași perioadă de timp. Astfel, în 2025 vor exista peste 300 de milioane de persoane cu diabet zaharat în populația adultă din întreaga lume, cu aproximativ 230 de milioane în țările în curs de dezvoltare și aproximativ 70 de milioane în țările dezvoltate. [72] În 2025, cea mai mare prevalență va fi observată în fostele economii socialiste ale Europei, în țările din Orientul Mijlociu, în America Latină și Caraibe, în India și, în final, în societățile occidentale cu rate de prevalență de 6% până la 9%. În ceea ce privește cifrele absolute, Orientul Mijlociu și India vor fi lideri , urmate de țările occidentale, China și America Latină . Estimări globale mai recente, bazate pe studii mai ample din 91 de țări, sugerează că în populația cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani va exista o creștere a prevalenței diabetului de la 6,4% în 2010 (285 milioane de adulți) la 7,7% (439 milioane de adulți) în 2030. Țările în curs de dezvoltare se vor confrunta cu o creștere cu 70% în societățile industrializate. [73] În consecință, ateroscleroza subclinică și complicațiile clinice ale aterosclerozei vor crește dramatic.

Astfel, există diferențe geografice și etnice pronunțate în incidența diabetului de tip 2, care pot fi explicate prin diferite situații socioeconomice și condiții culturale, dar și prin binecunoscuta susceptibilitate la rezistența la insulină la sud-estul asiatic.

Referințe

1. Winkelmann BR, Marz W, Boehm BO, et al: Motivația și proiectarea studiului LURIC - o resursă pentru genomica funcțională, farmacogenomica și prognoza pe termen lung a bolilor cardiovasculare, *Pharmacogenomics* 2: S1, 2001.
2. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R și colab: Prevalența reglării anormale a glucozei la pacienții cu boală coronariană din Europa. Euro Heart Survey on diabet and heart, *Eur Heart J* 25:1880, 2004.
3. de la Hera JM, Delgado E, Hernandez E, et al: Prevalența și rezultatul diabetului nou detectat la pacienții care suferă intervenție coronariană percutanată, *Eur Heart J* 30:2614, 2009.
4. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT și colab.: Prevalența factorilor de risc convenționali la pacienții cu boală coronariană, *JAMA* 290:898, 2003.
5. Tardif JC, Lesage F, Harel F și colab: Imaging biomarkers in atherosclerosis trials, *Circ Cardiovasc Imaging* 4:319, 2011.
6. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I și colab.: Indexul gleznei brahial combinat cu Scorul de risc Framingham pentru a prezice evenimentele cardiovasculare și mortalitatea: o meta-analiză, *JAMA* 300:197, 2008.
7. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ și colab.: Măsurări comune ale grosimii intima-media a carotidei în predicția riscului cardiovascular: o meta-analiză, *JAMA* 308:796, 2012.
8. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS și colab: Comparație a markerilor de risc noi pentru îmbunătățirea evaluării riscului cardiovascular la persoanele cu risc intermediar, *JAMA* 308:788, 2012.
9. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, și colab.: Diabet zaharat: boală cardiovasculară subclinica și risc de boală cardiovasculară incidentă și mortalitate pentru toate cauzele, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:823, 2000.
10. Brohall G, Oden A, Fagerberg B: Grosimea intima-media a arterei carotide la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și toleranță afectată la glucoză: o revizuire sistematică, *Diabet Med* 23:609, 2006.
11. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, și colab: Ateroscleroza carotidiană și boala coronariană în sindromul metabolic: date prospective din studiul Bruneck, *Diabetes Care* 26:1251, 2003.
12. Wong ND, Nelson JC, Granston T și colab.: Sindromul metabolic, diabetul și incidența și progresia calciului coronarian: studiul Multiethnic Study of Atherosclerosis, *JACC Cardiovasc Imaging* 5:358, 2012.
13. Chen K, Lindsey JB, Khera A și colab: Asocieri independente între sindromul metabolic, diabet zaharat și ateroscleroză: observații din studiul Dallas Heart, *Diab Vasc Dis Res* 5:96, 2008.
14. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D și colab.: Sindromul metabolic, diabetul și ateroscleroza subclinică evaluate prin calciu coronarian, *J Am Coll Cardiol* 41:1547, 2003.
15. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD și colab.: Măsurarea calciului coronarian îmbunătățește predicția evenimentelor cardiovasculare la pacienții asimptomatici cu diabet zaharat de tip 2: studiul PREDICT, *Eur Heart J* 29:2244, 2008.
16. Welborn TA, Wearne K: Incidența bolilor coronariene și mortalitatea cardiovasculară în Bus selton cu referire la concentrațiile de glucoză și insulină, *Diabetes Care* 2:154, 1979.
17. Pjorala K: Relația dintre toleranța la glucoză și insulina plasmatică cu incidența bolii coronariene: rezultate din două studii populaționale din Finlanda, *Diabetes Care* 2:131, 1979.
18. Welin L, Bresater LE, Eriksson H, et al: rezistența la insulină și alți factori de risc pentru boala coronariană la bărbații în vârstă. Studiul bărbaților născuți în 1913 și 1923, *EurJ Cardiovasc Prev Rehabil* 10:283, 2003.
19. Levitzky YS, Pencina MJ, d ' Agostino RB, și colab.: Impact of impaired fasting glucose on cardiovas cular disease: the Framingham Heart study, *JAm Coll Cardiol* 51:264, 2008.
20. Ford ES, Zhao G, Li C: Pre-diabet și riscul de boli cardiovasculare: o revizuire sistematică a dovezilor, *J Am Coll Cardiol* 55:1310, 2010.
21. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P și colab.: Diabet zaharat, concentrația de glucoză din sânge a jeun și riscul de boală vasculară: o meta-analiză colaborativă a 102 studii prospective, *Lancet* 375:2215, 2010.
22. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, et al: Diabetes mellitus, fasting glucose , and risk of cause-specific death, *N Engl J Med* 364:829, 2011.
23. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA și colab: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men, *JAMA* 288:2709, 2002.
24. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T și colab: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome, *Diabetes Care* 24:683, 2001.
25. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al: Sindromul metabolic și riscul de 11 ani de boală cardiovasculară incidentă în studiul riscului de aterosclerozâ în comunități, *Diabetes Care* 28:385, 2005.
26. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, și colab: Prevalența sindromului metabolic și relația sa cu toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară la bărbați și femei europeni nondiabetici, *Arch Intern Med* 164:1066, 2004.
27. Wilson PW, d ' Agostino RB, Parise H, et al: Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus, *Circulation* 112:3066, 2005.
28. Maggi S, Noale M, Gallina P, et al: Sindromul metabolic, diabetul și bolile cardiovasculare într-o cohortă caucaziană în vârstă: studiul longitudinal italian asupra îmbătrânirii, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:505, 2006.
29. Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R și colab.: Impactul sindromului metabolic asupra rezultatelor macrovasculare și microvasculare în diabetul zaharat de tip 2: Studiul prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit 78, *Circulation* 116:2119, 2007.
30. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, și colab: Moartea cardiovasculară și sindromul metabolic : rolul hormonilor de semnalizare a adipozității și al markerilor inflamatori, *Diabetes Care* 29:1363, 2006.
31. Gami AS, Witt BJ, Howard DE și colab.: Sindromul metabolic și riscul de evenimente cardiovasculare incidente și deces: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor longitudinale, *JAm Coll Cardiol* 49:403, 2007.
32. Kannel WB, McGee DL: Diabet și boli cardiovasculare. Studiul Framingham, *JAMA* 241:2035, 1979.
33. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al: Mortalitatea prin boala coronariană la subiecții cu diabet de tip 2 și la subiecții nondiabetici cu și fără infarct miocardic anterior, *N Engl JMed* 339:229, 1998.
34. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra prognosticului pe termen lung la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără undă Q: rezultate ale registrului OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), *Circulation* 102:1014, 2000.
35. Evans JM, Wang J, Morris AD: Comparația riscului cardiovascular între pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cei care au avut un infarct miocardic: studii transversale și de cohortă, *BMJ* 324:939, 2002.
36. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS și colab.: Evenimente cardiovasculare la adulții diabetici și nondiabetici cu sau fără antecedente de infarct miocardic, *Circulation* 109:855, 2004.
37. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al: Trends in cardiovascular complications of diabetes, *JAMA* 292:2495, 2004.
38. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra riscului de boli cardiovasculare și a mortalității de toate cauzele la bărbații în vârstă: influența vârstei la debut, durata diabetului și factorii de risc stabiliți și noi, *Arch Intern Med* 171:404, 2011.
39. Lindsey JB, House JA, Kennedy KF și colab.: Durata diabetului este asociată cu creșterea fibroateromului subțire detectat prin ecografie intravasculară cu histologie virtuală, *Circ Cardiovasc Interv* 2:543, 2009.
40. Huxley R, Barzi F, Woodward M: Excesul de risc de boală coronariană letală asociată cu diabetul la bărbați și femei: meta-analiză a 37 de studii prospective de cohortă, *BMJ* 332:73, 2006.
41. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Asocierea glicemiei cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observațional prospectiv, *BMJ* 321:405, 2000.
42. Khaw KT, Wareham N, Luben R și colab.: Hemoglobină glicată, diabet și mortalitate la bărbați din Norfolk, cohorta de investigații prospective europene a cancerului și nutriției (EPIC-Norfolk), *BMJ* 322:1, 2001.
43. Selvin E, Steffes MW, Zhu H și colab.: Hemoglobină glicată, diabet și risc cardiovascular la adulții non-diabetici, *N Engl J Med* 362:800, 2010.
44. Wang H, Shara NM, Lee ET și colab.: Hemoglobin A1c, glucoză a jeun și risc cardiovascular într-o populație cu prevalență ridicată a diabetului: studiul puternic asupra inimii, *Diabetes Care* 34:1952, 2011.
45. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, et al: Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarct in patients with and without diabetes mellitus, *Arch Intern Med* 164:982, 2004.
46. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A și colab: Toleranță anormală la glucoză – un factor de risc comun la pacienții cu infarct miocardic acut în comparație cu controalele bazate pe populație, *J Intern Med* 256:288, 2004.
47. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, și colab.: Prevalența și impactul sindromului metabolic asupra spitalizării vine în infarctul miocardic acut, *Arch Intern Med* 165:1192, 2005.
48. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE și colab.: Admission glucose and mortality in ederly patients hospitalized with acute myocardial infarct: implications for patients with and without recognized diabet, *Circulation* 111:3078, 2005.
49. Beck JA, Meisinger C, Heier M, și colab.: Efectul concentrațiilor de glucoză din sânge asupra admiterii la pacienții non-diabetici versus diabetici cu primul infarct miocardic acut asupra mortalității pe termen scurt și lung (din MONICA/KORA Augsburg Myocardial Infarction Registry), *Am J Cardiol* 104:1607, 22.
50. Lowel H, Koenig W, Engel S, et al: Impactul diabetului zaharat asupra supraviețuirii după infarctul miocardic: poate fi modificat prin tratament medicamentos? Rezultatele unui studiu de urmărire a registrului infarcului miocardic bazat pe populație , *Diabetologia* 43:218, 2000.
51. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB și colab: Influența diabetului zaharat asupra rezultatelor clinice se întâlnește în spectrul sindroamelor coronariene acute. Constatările studiului GUSTO-IIb. GUSTO IIb Investigators, *Eur Heart J* 21:1750, 2000.
52. Aguilar D, Solomon SD, Kober L și colab.: Diabet zaharat nou diagnosticat și cunoscut anterior și rezultatele de 1 an ale infarctului miocardic acut: studiul VALsartan în iNfarc miocardic acut (VALIANT), *Circulation* 110:1572, 2004.
53. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A și colab.: Toleranța anormală la glucoză recent detectată: un predictor important al rezultatului pe termen lung după infarctul miocardic, *Eur Heart J* 25:1990, 2004.
54. Timmer JR, Ottervanger JP, Thomas K, et al: Long-term, cause-specific mortality after myocardial infarct in diabet, *Eur Heart J* 25:926, 2004.
55. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, și colab.: Diabet zaharat: factorul de risc major în boala coronariană instabilă chiar și după luarea în considerare a extinderii bolii coronariene și a beneficiilor revascularizării, *J Am Coll Cardiol* 43:585, 2004.
56. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA și colab: Rezultate la pacienții cu diabet zaharat supuși unei intervenții coronariene percutanate în epoca actuală: un raport din studiul Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO), *Circulation* 109:476, 2004.
57. Lauruschkat AH, Arnrich B, Albert AA și colab.: Prevalența și riscurile diabetului zaharat nediagnosticat la pacienții supuși grefei de bypass coronarian, *Circulation* 112:2397, 2005.
58. De GP, Lamblin N, Mouquet F și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra supraviețuirii pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, *Eur Heart J* 25:656, 2004.
59. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA și colab.: Indexul gleznei-braț ca marker al aterosclerozei în Studiul de sănătate cardiovasculară. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group, *Circulation* 88(837)1993.
60. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, și colab.: Boala arterială periferică la pacienții diabetici și nondiabetici: o comparație a severității și a rezultatului, *Diabetes Care* 24:1433, 2001.
61. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER III, et al: Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis, *EurJ Prev Cardiol* 2012.
62. Marso SP, Hiatt WR: Boala arterială periferică la pacienții cu diabet, *JAm Coll Cardiol* 47:921, 2006.
63. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al: UKPDS 59: hiperglicemie și alți factori de risc potențial modificabili pentru boala vasculară periferică în diabetul de tip 2, *Diabetes Care* 25:894, 2002.
64. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL și colab.: Diferențele etnice în boala arterială periferică în studiul NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA), *Vasc Med* 8:237, 2003.
65. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP și colab.: Diagnostic și tratament al insuficienței arteriale cronice a extremităților inferioare: o revizuire critică, *Circulation* 94:3026, 1996.
66. Ishii H, Kumada Y, Takahashi H, et al: Impactul diabetului zaharat și controlului glicemic asupra bolii arterelor periferice la pacienții japonezi cu boală renală în stadiu terminal: studiu de urmărire pe termen lung de la

începutul hemodializei, *Diabetologia* 55:1304, 2012.
67. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, et al: De ce este diabetul zaharat un factor de risc mai puternic pentru boala cardiacă ischemică fatală la femei decât la bărbaţi? Studiul Rancho Bernardo, *JAMA* 265:627, 1991.
68. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, et al: Femeile prezintă diferenţe mai mari în ceea ce priveşte factorii de risc stabiliţi şi noi între diabet şi non-diabet decât bărbaţii? Studiul britanic regional asupra inimii şi studiul asupra sănătăţii inimii femeilor britanice, Diabetologia *55:80* , 2012.
69. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E şi colab.: Efectele glicemice ale terapiei hormonale postmenopauzei : Studiul de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Ann Intern Med* 138:1, 2003.
70. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al: Estrogen plus progestin şi incidenţa şi mortalitatea cancerului de sân la femeile în postmenopauză, *JAMA* 304:1684, 2010.
71. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al: Influenţa diabetului şi a interacţiunii diabet-gen asupra riscului de deces la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă, *J Am Coll Cardiol* 43:771, 2004.
72. King H, Aubert RE, Herman WH: Povara globală a diabetului zaharat, 1995 – 2025: prevalenţă, estimări numerice şi proiecţii, *Diabetes Care* 21:1414, 1998.
73. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ: Estimări globale ale prevalenţei diabetului pentru 2010 şi 2030, *Diabetes Res Clin Pract* 87:4, 2010.

8 Patologia aterosclerozei diabetice

Compoziție, caracteristici și distribuție

Fumiyuki Otsuka, Masataka Nakano, Kenichi Sakakura, Elena Ladich, Frank D. Kolodgie și Renu Virmani

MORFOLOGIA PLACEI SI INFLAMAREA LA DIABETIC ATEROSCLEROZA, 87
Artera coronară și carotidă
Boală, 87
Ateroscleroza coronariană în moarte subită, 88
tromboză coronariană acută, 91
Coronare difuză
ateroscleroza, 91
Remodelarea arterială coronariană, 93
Hemoragie și angiogeneză, 93
Calcificare coronariană, 95
MECANISME DE ACCELERARE ATEROSCLEROZA ÎN DIABET, 95
REZUMAT, 97
REFERINȚE, 97

Diabetul zaharat este asociat cu dezvoltarea accelerată a bolii coronariene aterosclerotice, care are ca rezultat creșterea morbidității și mortalității din cauza complicațiilor cardiovasculare, inclusiv infarctul miocardic acut și accidentul vascular cerebral. [1, 2] Aterotromboza este principala cauză de deces la nivel mondial, în ciuda progreselor majore în înțelegerea rolului factorilor de risc tradiționali în etiopatogenia sa. [3]

În acest capitol abordăm caracteristicile morfologice ale plăcilor coronariene și carotidiene la indivizii cu diabet zaharat de tip 1 și 2 în comparație cu cei fără diabet și discutăm despre implicarea celulelor endoteliale, macrofagilor și celulelor musculare netede, precum și a receptorilor de transducție de semnalizare pentru produsele finale de glicație avansată (RAGEs) care se acumulează cu accelerarea diabetului zaharat și atheroscleroza.

MORFOLOGIA PLACEI SI INFLAMAREA IN ATEROSCLEROZA DIABETICA

Diabetul este asociat cu o prevalență crescută a hiperlipidemiei , a hipertensiunii, a obezității și a unei stări de hipercoagulabilitate, toate acestea contribuind la o incidență mai mare a bolilor coronariene, carotide și arterelor periferice care sunt asociate cu mortalitate și morbiditate ridicate, așa cum este analizat în capitolele 7 , 27 și 28 .

Boala coronariană și a arterei carotide

Moreno și colegii [4] au evaluat probe de aterom coronarian obținute de la 47 de pacienți cu diabet de tip 2 și le-au comparat cu specimene de la 48 de indivizi nediabetici și au demonstrat că pacienții cu diabet au prezentat un conținut mai mare de aterom bogat în lipide (7% ± 2%) decât cei fără diabet (2 ± 1%). În plus, infiltrarea macrofagelor a fost semnificativ mai mare la pacienții cu diabet (22 ± 3%) decât la cei fără diabet (12 ± 1%), iar incidența trombului a fost mai mare la persoanele cu diabet (62%) decât la cei fără diabet (40%).

Cipollone și colegii [5] au examinat probe de endarterectomie carotidiană de la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (n = 30) și le-au comparat cu specimene de la pacienți fără diabet (n = 30) și au arătat că plăcile de la pacienții cu diabet au fost mai bogați în macrofage și limfocite T și au avut, de asemenea, o expresie mai frecventă a antigenului leucocitar uman–DR (HLA-DR). Chimia imunohisto a evidențiat o reactivitate mai mare a RAGE-urilor la pacienții cu diabet, comparativ cu cei fără diabet, în special în zonele bogate în macrofage și angiogeneză. Activitatea factorului nuclear kappa B (NF- κ B) a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat decât la cei fără diabet și a arătat o concordanță cu expresia RAGE. De asemenea, eicosanoidul proteinei asociate membranei ciclooxigenazei 2 (COX-2) și metabolismul glutation sintaza 1 (mPGES-1), metaloproteinazele matriceale (MMP) și activitatea gelatinolitică au fost crescute la pacienții cu diabet, comparativ cu cei fără diabet. Pacienții cu diabet zaharat au avut un conținut redus de colagen și un conținut crescut de lipide și lipoproteine cu densitate joasă oxidată în comparație cu cei fără diabet. În acest studiu, expresia RAGE, COX-2/mPGES-1 și MMP a fost corelată liniar cu concentrația plasmatică a hemoglobinei A1c (HbA1c). [5] Prin urmare, la persoanele cu diabet, supraexprimarea RAGE împreună cu reacția inflamatorie îmbunătățită și expresia COX-2/mPGES-1 în macrofage pot contribui la destabilizarea plăcii.

Corelația liniară dintre RAGE și HbA1c în studiul menționat anterior indică faptul că RAGE poate fi subreglată prin îmbunătățirea controlului glicemic. [5]; același grup a raportat, de asemenea, posibilitatea unei modulări farmacologice a generării RAGE independentă de glucoză. [6] Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și stenoză asimptomatică a arterei carotide au fost randomizați la dietă plus simvastatină (40 mg/zi) sau doar dietă timp de 4 luni înainte de endarterectomie. Plăcile din grupul cu simvastatină au arătat o imunoreactivitate semnificativ mai mică pentru mieloperoxidază (MPO), AGE-uri, RAGE, p65, COX-2, mPGES-1, MMP-2, MMP-9, lipide și lipoproteine de joasă densitate oxidate, împreună cu activitate gelatinolitică redusă, conținut crescut de procolagen și colagen limfatic 1 și mai puține. HLA-DR – celule pozitive. Inhibarea RAGE de către simvastatină a fost, de asemenea, identificată în macrofagele derivate din placă și a fost inversată prin adăugarea de AGE in vitro. Aceste rezultate sugerează că simva statina inhibă expresia RAGE prin scăderea generării de AGE dependentă de MPO, ceea ce poate contribui la stabilizarea plăcii.

Se știe că hiperglicemia crește lipoliza, ceea ce duce la eliberarea de acizi grași neesterificati (NEFA) în

fluxul sanguin. [7, 8] Nivelurile serice crescute de NEFA sunt asociate cu leziuni vasculare în diabetul de tip 2. [9] Mas și colegii [10] a arătat o creștere semnificativă a cantității de NEFA în probele de endarterectomie carotidiană extrase de la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în comparație cu cei fără diabet, prin utilizarea spectrometriei de masă cu ioni secundari în timpul zborului . Deși nivelurile plasmatice de NEFA au fost mai mari la pacienții cu diabet zaharat decât la cei fără diabet, nivelurile de NEFA din țesut nu s-au corelat cu nivelurile plasmatice de NEFA. Microdisecția cu captură cu laser cu reacția în lanț a polimerazei cu transcripție inversă cantitativă RT-PCR a dezvăluit că expresiile ARNm ale lipoprotein lipazei (LPL) și proteinei chemoatractante monocite 1 (MCP-1) au fost mai mari în zonele bogate în NEFA decât în zonele sărace în NEFA. Imunohistochimia convențională și hibridizarea in situ în sud-vest au demonstrat, de asemenea, că cei cu diabet au o expresie proteică mai mare a LPL și MCP-1, o mai mare infiltrare a macrofagelor și limfocitelor T și nuclei mai activi NF- κ B-pozitivi decât cei fără diabet, unde modelele de distribuție erau similare cu cele ale NEFA. Aceste descoperiri indică faptul că NEFA poate fi produs local și poate contribui la inflamația locală în plăcile aterosclerotice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Un studiu recent folosind probe de endarterectomie carotidiană a arătat că neovascularizarea, doar în regiunile umărului plăcilor, a fost mai frecventă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 decât la cei fără diabet (52% față de 26%), fără diferențe în conținutul de macrofage în întreaga secțiune a plăcii. [11] În plus, pacienții cu diabet au avut o expresie mai mare a receptorului 2 al factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR-2) în comparație cu cei fără diabet. Vascularizarea crescută în regiunea umărului sugerează un risc mai mare de complicații vasculare aterosclerotice, cum ar fi ruptura plăcii (Fig. 8-1) urmată de vindecare la pacienții cu diabet. Aceste constatări sunt paralele cu cele prezentate în arterele aortice și coronare ale pacienților diabetici.

În rezumat, plăcile aterosclerotice preluate de la pacienții cu hiperglicemie (diabet zaharat) arată o expresie mai mare a AGE și a receptorului său RAGE pe celulele endoteliale și ale mușchilor netezi, care sunt implicate în inducerea plăcilor care sunt puternic inflamate cu o infiltrație mai mare de către macrofage, celule T și celule HLA-DR-pozitive. Pacienții cu diabet zaharat prezintă disfuncție vasculară care apare probabil ca urmare a producției crescute de specii reactive de oxigen, precum și a activării trombocitelor. În plus, plăcile carotide de la indivizii cu diabet au demonstrat o expresie mai mare a proteinei kinazei C (PKC) și NF- κ B, cu miezuri necrotice mari, hemoragie și o creștere a angiogenezei, în special în regiunile umerilor. În plus, pacienții cu diabet au avut o expresie mai mare a VEGFR-2 decât cei fără diabet. Aceste plăci carotide au MPO, p65, COX-2, mPGES-1, MMP-2, MMP-9 foarte exprimate, lipide și lipoproteine cu densitate joasă oxidată, împreună cu o creștere a activității gelatinolitice și un conținut mai mare de colagen (Fig. 8-2).

Ateroscleroza coronariană în moarte subită Victimele morții subite cu diabet de tip 2 prezintă o prevalență mai mare a bolii coronariene ca cauză de deces decât cele fără diabet (Fig. 8-3A). Noi am raportat

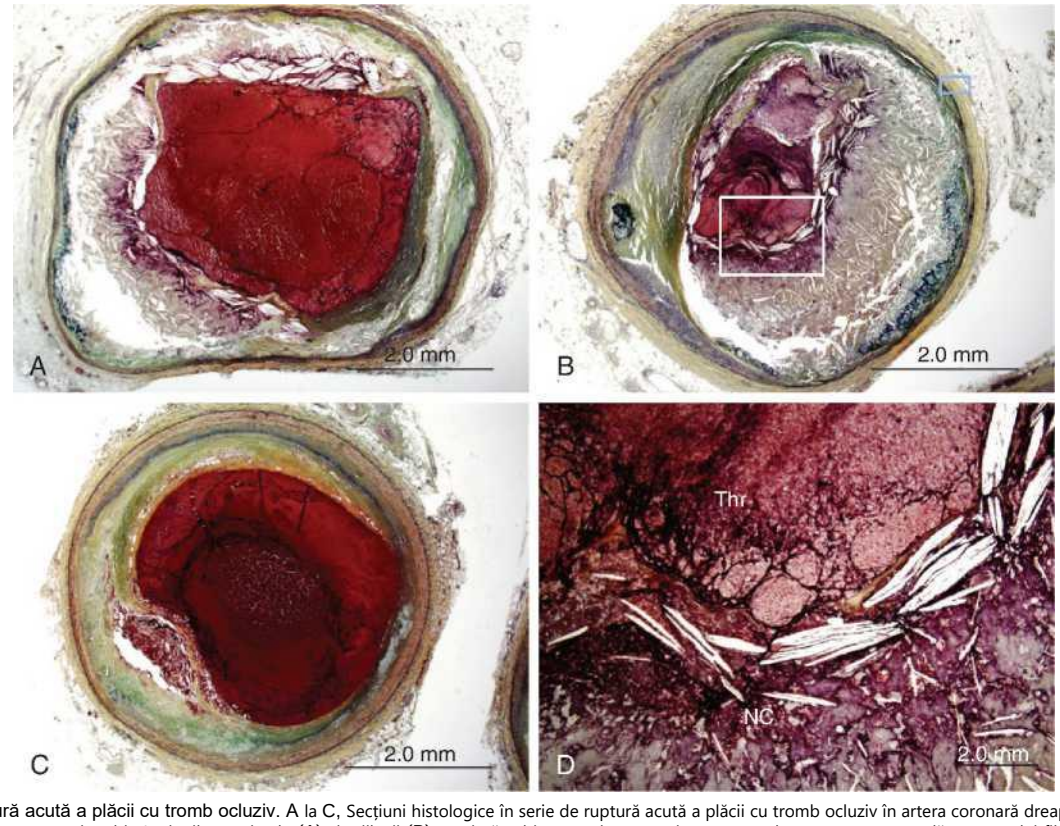


FIGURA 8-1 Ruptură acută a plăcii cu tromb ocluziv. A la C, Secțiuni histologice în serie de ruptură acută a plăcii cu tromb ocluziv în artera coronară dreaptă proximală de la un bărbat de 59 de ani care a murit subit. Leziunile proximale (A) și mijlocii (B) prezintă subiacent miez necrotic mare, cu absența aproape totală a capacului fibros și peretele medial distrus. C, Leziune distală cu tromb ocluziv propagat. D, O imagine cu mărire de mare putere a casetei albe din B arată un tromb (Thr) cu miez necrotic subiacent (NC) unde capacul fibros este absent. *(B și D reproduse cu permisiunea de la Falk E, Nakano M, Bentzon JF și colab: Update on acute coronary syndromes: the pathologists ' view,* Eur Heart J *34:719-728, 2013.)*

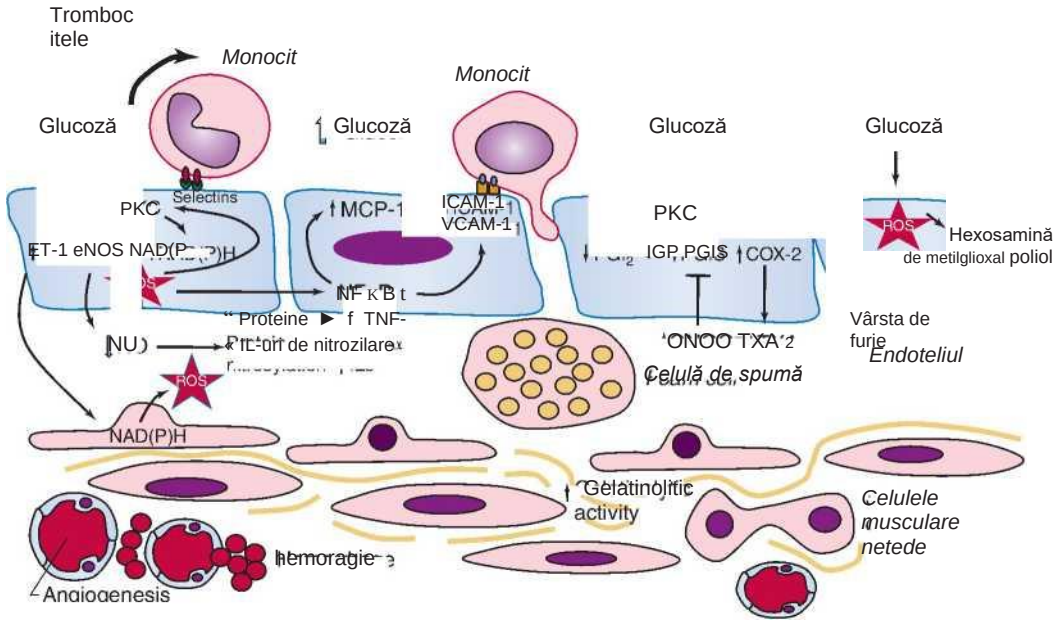


FIGURA 8-2 Mecanisme de afectare vasculară indusă de hiperglicemie. Concentrațiile mari de glucoză intracelulară conduc la activarea PKC și la producerea ulterioară de ROS de către NAD(P)H oxidază și proteina adaptor p66 Shc. Stresul oxidativ crescut inactivează rapid NO, ducând la formarea pro-oxidantului ONOO⁻ responsabil de nitrozilarea proteinelor. Disponibilitatea redusă a NO este cauzată și de dereglementarea eNOS dependentă de PKC. Într-adevăr, PKC declanșează reglarea ascendentă a enzimelor, sporind astfel decuplarea eNOS și conducând la o acumulare suplimentară de radicali liberi. Pe de altă parte, hiperglicemia reduce activitatea eNOS, tocind fosforilarea activatoare la Ser1177. Împreună cu lipsa NO, activarea PKC indusă de glucoză determină sinteza crescută a ET-1, favorizând vasoconstricția și agregarea trombocitară. Acumularea anionului superoxid declanșează, de asemenea, reglarea în sus a genelor proinflamatorii MCP-1, VCAM-1 și ICAM-1 prin activarea semnalizării NF-κB. Aceste evenimente duc la aderența monocitelor, rularea și diapedeza cu formarea de celule de spumă în stratul subendotelial. Celulele spumei – citokinele inflamatorii derivate mențin inflamația vasculară, precum și proliferarea celulelor musculare netede, accelerând procesul aterosclerotic. Disfuncția endotelială în diabetul zaharat derivă și din sinteza crescută a TXA_2 prin suprareglarea COX-2 și inactivarea PGIS prin nitrozilarea crescută. În plus, ROS măresc sinteza metabolitului glucozei metilglioxal, ceea ce duce la activarea semnalizării AGE și RAGE și a fluxului de cale prooxidantă a hexozaminei și poliolului. Există o angiogeneză crescută cu o expresie mai mare a VEGFR-2 și hemoragii în plăci. Mai mult, are loc atât o creștere a depunerilor de colagen, cât și o activitate gelatinolitică mai mare. AGE = produs final de glicație avansată; COX-2 = ciclooxigenaza-2; eNOS = oxid nitric sintază endotelial; ET-1 = endotelina 1; ICAM-1 = molecula de adeziune celulară intracelulară 1; ILs = interleukine; MCP-1 = proteina chemoatractantă monocitară 1; NAD(P)H = nicotinamidă adenină dinucleotidă fosfat; NO = oxid nitric; ONOO⁻ = peroxinitrit; PGI2 = prostaciclină; PGIS = prostaciclin sintază; PKC = protein kinaza C; RAGE = receptorul pentru AGE; ROS = specii reactive de oxigen; TNF-a = factor de necroză tumorală a; TXA2 = tromboxan A2; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule 1. *(Modificat din Paneni F, Beckman JA Creager MA Cosentino F: Diabetes and vascular disease: patophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I,* Eur Heart J *34:2436-2443, 2013; cu permisiune.)*

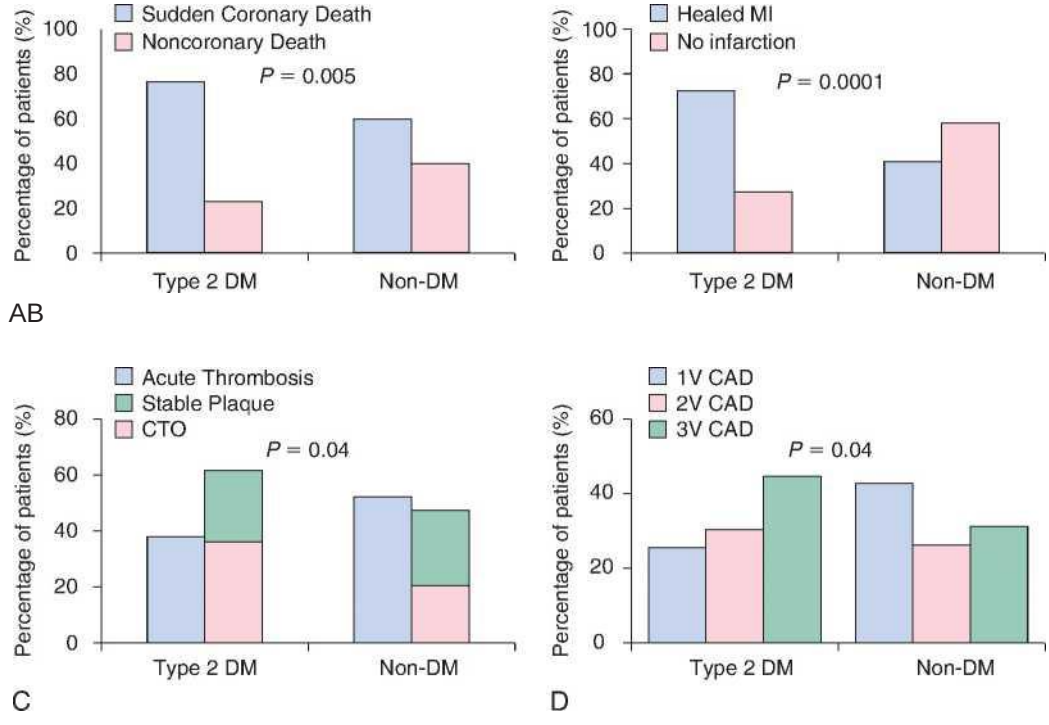


FIGURA 8-3 Extinderea bolii coronariene (CAD) la victimele morții subite cu și fără diabet zaharat (DZ). A, Cauza morții la victimele morții subite cu diabet zaharat de tip 2 este mai frecvent atribuită bolii aterosclerotice coronariene decât la cele fără diabet. B, Infarctul miocardic (IM) vindecat este mai răspândit la pacienții cu diabet de tip 2 decât la cei fără diabet. C, Incidența trombilor acut la pacienții cu diabet de tip 2 a fost mai mică decât la cei fără diabet, în timp ce boala coronariană severă stabilă și ocluzia totală cronică (CTO) au fost observate mai frecvent la pacienții cu diabet de tip 2 decât la cei fără diabet. D, Ateroscleroza coronariană la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a fost mai extinsă decât la cei fără diabet. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu diabet au prezentat o boală triplă, în timp ce la cei fără diabet, boala cu un singur vas a fost mai frecventă decât boala cu două sau trei vase.

descoperirile morfologice la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și cei cu diabet zaharat de tip 2 și i-au comparat cu indivizii fără diabet zaharat de vârstă și sex care au murit brusc din cauza bolii aterosclerotice ale arterei coronare. [12] Criteriul de includere de bază pentru moartea subită coronariană a fost prezența unui tromb coronarian acut sau ateroscleroza coronariană epicardică severă (> 75% îngustare luminală a secțiunii transversale) a uneia sau mai multor artere majore și absența cauzelor noncoronare de deces la autopsie.

Șaizeci și șase de persoane cu diabet au fost selectate pe baza istoricului de diabet zaharat de tip 1 tratat cu insulină sau a prezenței diabetului de tip 2. Diabetul de tip 2 a fost constatat prin antecedente de hipoglicemie orale sau glicohemoglobină post mortem 10% sau mai mare în absența diabetului de tip 1. Au fost incluși 16 pacienți cu diabet de tip 1 și 50 cu diabet de tip 2. Constatările la acești pacienți au fost comparate cu 66 de indivizi fără diabet, de vârstă și sex, care au murit din cauza bolii coronariene severe (Tabelul 8-1). Prevalența fumatului și a hipertensiunii arteriale la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2 a fost comparabilă cu prevalența la cei cu diabet zaharat. Indicele de masă corporală (IMC) la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 (30,5 ± 7,4 kg/m ^{2}) a fost semnificativ mai mare decât la cei fără diabet zaharat (26,6 ± 5,4 kg/m ^{2}, P = 0,001), în timp ce la persoanele cu diabet zaharat de tip 1 IMC (25,6 ± 6,4 kg/m ^{2}) a fost similar cu cel de la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (25,6 ± 6,4 kg/m 2). 0,7). Persoanele cu diabet zaharat de tip 2 au prezentat o tendință către niveluri mai ridicate de colesterol total (TC) și niveluri mai scăzute ale colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL C) decât cei fără diabet (TC 227 ± 83 față de 211 ± 79 mg/dL, P = 0,3; HDL-C 33 ± 8 ± 16 mg/dL, versus 18 = 33 ± 16 mg/dL) . 0,1). Raportul dintre TC și HDL-C a fost semnificativ mai mare la persoanele cu diabet de tip 2 decât la cei fără diabet (7,9 ± 3,9 față de 6,3 ± 3,4, P = 0,02). Dimpotrivă, indivizii cu diabet de tip 1 au avut o tendință către niveluri mai scăzute de TC (183 ± 52 mg/dL) și niveluri comparabile de HDL-C (37 ± 14 mg/dL) și raportul TC-HDL-C (5,8 ± 2,9) comparativ cu cei fără diabet.

Procentul de suprafață necrotică (zona centrală necrotică împărțită la suprafața plăcii) a fost mai mare la persoanele cu diabet de tip 1 (12,0% ± 5,7%) și tip 2 (11,6% ± 8,4%) decât la cei fără diabet (9,4% ± 9,3%; P = 0,05 față de tip 1, P = 0,08-2 diabetici) (tabelul 2-04). Procentul de suprafață calcifiată a fost mai mare la persoanele cu diabet de tip 2 (12,1% ± 11,2%) decât la cei fără diabet (11,4% ± 13,5%, P = 0,05), iar persoanele cu diabet de tip 1 au avut un procent comparabil de suprafață calcifiată (7,8% ± 9,1%) comparativ cu cei fără diabet. Numărul de fibroateroame a fost mai mare la persoanele cu diabet de tip 2 (8,8 ± 4,3) decât la cei fără diabet (6,9 ± 4,7, P = 0,02), în timp ce cei cu diabet de tip 1 au avut un număr similar de fibroateroame (7,1 ± 5,0) comparativ cu cei fără diabet. Numărul de fibroateroame cu capac subțire a fost comparabil între grupuri. Numărul de rupturi de plăci vindecate la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 a fost mai mare decât la cei fără diabet (2,6 ± 1,8 față de 1,9 ± 1,8, P = 0,04), în timp ce cei cu diabet de tip 1 au prezentat doar o tendință către un număr mai mare de rupturi vindecate (2,6 ± 2,1) în comparație cu cei fără diabet.

Prin analiza multivariabilă (Tabelul 8-3) a existat o corelație pozitivă între procentul mediu de suprafață necrotică și glicohemoglobină, independent de HDL-C, raportul dintre TC și HDL-C, vârstă, fumat și sex (T = 2,8, P = 0,005). În mod similar, raportul dintre TC și HDL-C (T = 2,5, P = 0,01) și IMC (T = 3,5, P = 0,006) s-au corelat pozitiv cu procentul de suprafață necrotică a miezului. A existat o relație semnificativă între numărul de fibroaterom și raportul dintre TC și HDL-C (T = 3,0, P = 0,0003). Glicohemoglobina s-a corelat pozitiv cu numărul de fibroateroame, deși relația nu a fost semnificativă statistic (T = 1,7, P = 0,09).

Zona plăcii macrofage și infiltrarea celulelor T au fost semnificativ mai mari la persoanele cu diabet zaharat decât la cei fără diabet (P = 0,03), împreună cu expresia HLA-DR (vezi Tabelul 8-2 ; Figurile. 8-4 și 8-5). Faptul că infiltrarea celulelor T a fost mai mare la persoanele cu diabet zaharat de tip 1 este în concordanță cu faptul că diabetul de tip 1 este un

TABLE 8-1 Patient Demographics, Risk Factors, and Cardiac Findings in Patients with Type 1 Diabetes and Those with Type 2 Diabetes Versus Nondiabetic Patients from Sudden Coronary Death Registry

	TYPE 1 DM (n = 16)	TYPE 2 DM (n = 50)	NON-DM (n = 66)	*P* VALUE (TYPE 1 DM VERSUS NON-DM)	*P* VALUE (TYPE 2 DM VERSUS NON-DM)
Age (year)	50.3 ± 13.2	50.2 ± 11.0	50.6 ± 12.3	0.9	0.9
Women	25%	30%	29%	0.8	0.9
Blacks	20%	30%	29%	0.7	0.9
HbA1c (%)	12.2 ± 2.5	10.7 ± 2.6	6.2 ± 0.6	0.0001	0.0001
Smokers	42%	58%	55%	0.4	0.8
Hypertension	29%	35%	30%	0.9	0.6
Body mass index (kg/m^2)	25.6 ± 6.4	30.5 ± 7.4	26.6 ± 5.4	0.7	0.001
TC (mg/dL)	183 ± 52	227 ± 83	211 ± 79	0.3	0.3
HDL cholesterol (mg/dL)	37 ± 14	33 ± 16	38 ± 18	0.8	0.1
TC/HDL cholesterol	5.8 ± 2.9	7.9 ± 3.9	6.3 ± 3.4	0.7	0.02
Heart weight (g)	425± 119	524±140	434± 121	0.7	0.004
Corrected heart weight (g)*	428 ± 94	508±134	460± 106	0.3	0.03
Healed infarcts	33%	73%	37%	0.7	0.0001

Values are expressed as mean ±standard deviation or percentage.
DM = diabetes mellitus; HDL = high-density lipoprotein; TC = total cholesterol.
*Corrected for body weight.
Data from Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al: Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1266-1271, 2004.

TABLE 8-2 Plaque Characteristics in Patients with Type 1 Diabetes and Those with Type 2 Diabetes Versus Nondiabetic Patients from Sudden Coronary Death Registry

	TYPE 1 DM (n = 16)	TYPE 2 DM (n = 50)	NON-DM (n = 66)	*P* VALUE (TYPE 1 DM VERSUS NON-DM)	*P* VALUE (TYPE 2 DM VERSUS NON-DM)
Acute coronary thrombi	21%	42%	51%	0.03	0.2
Acute plaque rupture	6%	32%	27%	0.09	0.6
Plaque erosion	6%	12%	29%	0.02	0.04
Necrotic core area (%)*	12.0 i 5.7	11.6 i 8.4	9.4 i 9.3	0.05†	0.004†
Calcified matrix area (%)*	7.8 i 9.1	12.1 i 11.2	11.4 i 13.5	0.9†	0.05†
Fibroatheroma (n)	7.1 i 5.0	8.8 i 4.3	6.9 i 4.7	0.9	0.02
Thin-cap fibroatheroma (n)	1.0i 1.3	0.8 i 0.8	0.7 i 0.8	0.5	0.8
Healed plaque rupture (n)	2.6 i 2.1	2.6i 1.8	1.9i 1.8	0.2	0.04
Total plaque burden (%)	275i129	358i 114	232i128	0.04	0.0001
Distal plaque burden (%)	310i114	630i263	331i199	0.8	0.0001
Macrophage area (mm^2)	0.15 i 0.02	0.13 i 0.03	0.10 i 0.02‡	0.03†	0.03†

Values are expressed as mean ±standard deviation or percentage.
DM = diabetes mellitus.
*Divided by plaque area.
†*P* values calculated using log-normalized data.
‡P=0.006 versus type 1 and 2 diabetes combined.
Data from Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al: Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1266-1271, 2004.

TABLE 8-3 Relationship of Risk Factors, Including Diabetes, to Plaque Characteristics: A Multivariate Analysis

INDEPENDENT VARIABLES (RISK FACTORS)	% NECROTIC CORE AREA		NUMBER OF FIBROATHEROMAS†		% MACROPHAGE AREA	
	T	P *VALUE*	*T*	P *VALUE*	*T*	P *VALUE*
Glycohemoglobin (%)	2.8	0.005	1.7	0.09	2.9	0.004
TC/HDL cholesterol	2.5	0.01	3.0	0.0003	1.3	0.19
Body mass index	3.5	0.006	0.57	0.57	1.5	0.14
Smoking	-0.4	0.7	-1.1	0.24	-0.6	0.5
Age	-1.2	0.2	-1.2	0.2	-5.4	0.0001

The population for this table is the 132 patients with three separate one-way analysis of variance (ANOVA) analyses correlating three dependent variables (mean % necrotic core area, mean % macrophage area).
*Mean percent necrotic core area (of the four arteries studies per patient).
†Mean number of fibroatheromas per heart.
‡Mean macrophage area (of the four arteries per patient).
Data from Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al: Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1266-1271, 2004.

boală autoimună cu o susceptibilitate genetică comună la alte tulburări, cum ar fi tiroidita autoimună, care poate avea, de asemenea, semnificație patofiziologică în patologia plăcii coronariene. [13] A existat o corelație pozitivă puternică între zona macrofagelor și glicohemoglobină, independent de HDL-C, raportul dintre TC și HDL-C, vârstă, fumat și sex (T = 2,9, *P* = 0,004) (vezi Tabelul 8-3). Efectul combinat al hipercolesterolemiei și diabetului asupra infiltrației macrofagelor și dimensiunii miezului necrotic a fost evaluat în continuare. Gradul de infiltrat de macrofage și dimensiunea miezului necrotic, așa cum au fost evaluate prin morfometrie, au fost semnificativ mai mari la pacienții diabetici cu colesterol normal sau hiperlipidemie în comparație cu pacienții nediabetici (Fig. 8-6).

Tromboza coronariană acută

Incidența trombilor acut a fost semnificativ mai mică la persoanele cu diabet de tip 1 (21%) decât la cei fără diabet (51%, *P* = 0,03) la victimele morții coronariene subite (vezi Tabelul 8-2). Persoanele cu diabet zaharat de tip 1 au prezentat o tendință către o incidență mai mică a rupturii acute a plăcii decât cei fără diabet (6% față de 27%, *P* = 0,09), iar eroziunea plăcii a fost semnificativ mai puțin frecventă la persoanele cu tip 1. și diabet de tip 2 decât la cei fără diabet (6%, 12% față de 29%, *P* = 0,02 și *P* = 0,04). Incidența trombilor acut la persoanele cu diabet de tip 2 a fost mai mică decât la cei fără diabet, în timp ce boala coronariană severă stabilă și ocluzia totală cronică au fost observate mai frecvent la persoanele cu diabet de tip 2 decât la cei fără diabet (vezi Fig. 8-3C). Incidența rupturii acute a plăcii la persoanele cu diabet de tip 2 (32%) a fost comparabilă cu cea a persoanelor fără diabet (27%).

Ateroscleroza coronariană difuză

La victimele morții subite, aproximativ jumătate dintre persoanele cu diabet au prezentat o boală cu trei vase, în timp ce cei fără diabet au avut o prevalență mai mare a bolii cu un singur vas (vezi Fig. 8-3D). Pentru a evalua în continuare extinderea aterosclerozei coronare, sarcina plăcii a fost calculată prin adăugarea procentului maxim de îngustare luminală a zonei transversale în patru paturi arteriale principale - adică arterele principale stânga, anterioare stângă descendentă, circumflexă stângă și arterele coronare drepte. [14] Un număr similar a fost obținut pentru arterele distale. Povara totală a plăcii a fost semnificativ mai mare la persoanele cu diabet de tip 2 decât la

cele fără diabet

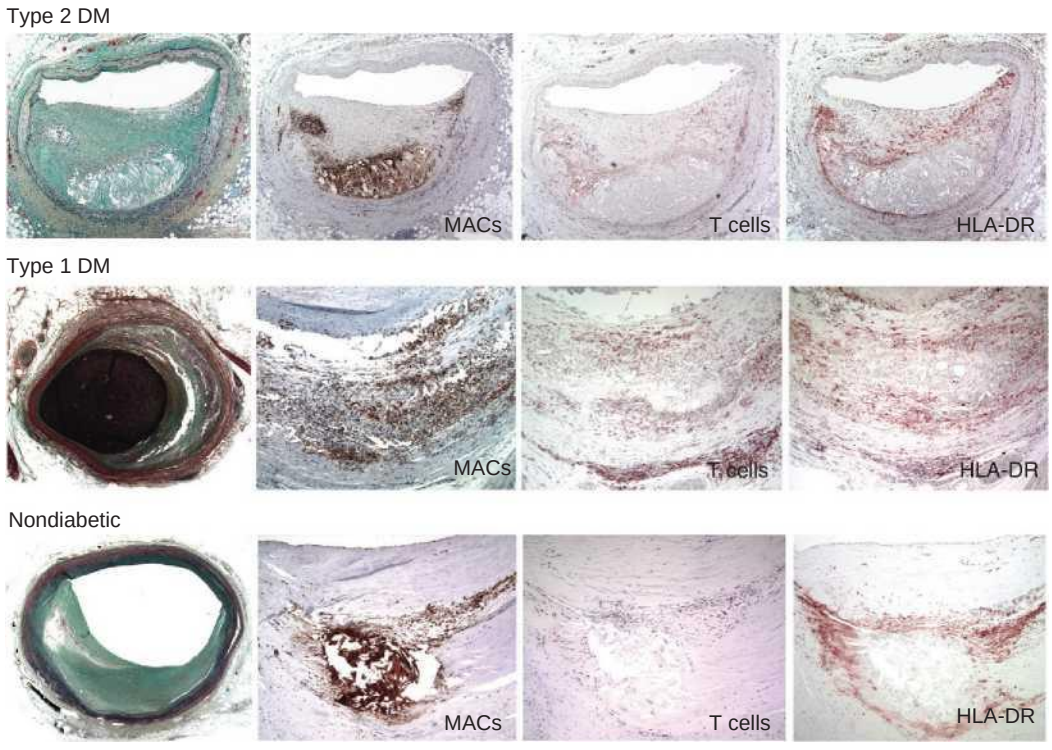


FIGURE 8-4 Inflammation in diabetic coronary arteries. Coronary fibroatheromas illustrating the extent of macrophages (CD68), T cells (CD45RO), and HLA-DR expression in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus (DM) and nondiabetic patients. *(Modified from Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al: Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study,* Arterioscler Thromb Vasc Biol *24:1266-1271, 2004.)*

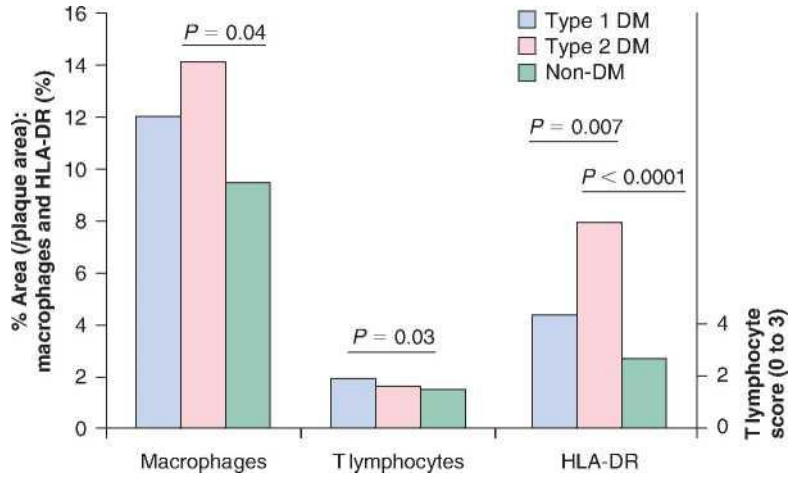


FIGURE 8-5 Comparison of inflammatory infiltrate in patients with diabetes versus those without diabetes. Bar graph showing quantitative and semiquantitative comparisons of the extent of macrophages, T lymphocytes, and HLA-DR expression in coronary arteries from patients with diabetes and those without diabetes. Plaque macrophages and HLA expression were greater in patients with diabetes (type 1 and 2) than in those without diabetes, whereas T-cell infiltration was maximal in patients with type 1 diabetes. *(Modified from Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al: Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study,* Arterioscler Thromb Vasc Biol *24:1266-1271, 2004.)*

(358 ± 114 față de 232 ± 128, *P* = 0,0001), iar încărcarea plăcii distale a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la persoanele cu diabet de tip 2 decât la cei fără diabet (630 ± 263 față de 331 ± 199, *P* = 0,0001) (vezi Tabelul 8-2). Persoanele cu diabet zaharat de tip 1 au prezentat o sarcină totală mai mare de placă (275 ± 129) decât cei fără diabet (P = 0,04), în timp ce sarcina de placă distală la persoanele cu diabet de tip 1 (310 ± 114) a fost comparabilă cu cea a persoanelor fără diabet (P = 0,8). Astfel, persoanele cu diabet zaharat de tip 2 care au murit brusc cu boală coronariană severă au avut ateroscleroză coronariană extinsă, inclusiv implicare distală, în comparație cu cei fără diabet. O parte din motiv
pentru sarcina crescută a plăcii poate fi atribuită unei rate mai mari de rupturi ale plăcii vindecate, care pot contribui la - progresia plăcii. [15] Efectul diabetului zaharat asupra poverii plăcii a fost, de asemenea, demonstrat prin studii imagistice cu calciu. [16] Implicația acestor descoperiri este neclară, dar poate fi implicat un efect aterogen direct al diabetului de tip 2, care este probabil legat de dezvoltarea miezurilor bogate în lipide. Riscul cunoscut de diabet pentru dezvoltarea tardivă a complicațiilor după intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare, care includ infarctul miocardic acut și insuficiența grefei, [17] , [18] poate fi parțial atribuită bolii distale, care poate afecta fluxul sanguin distal la anastomozele grefei.

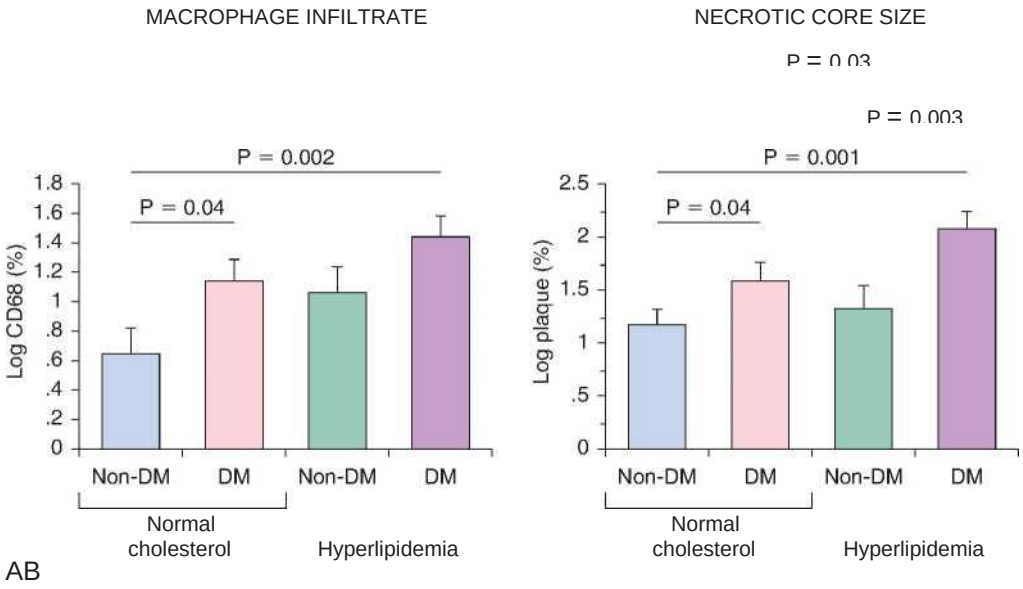


FIGURE 8-6 Combined effect of hyperlipidemia and diabetes on macrophage infiltration and necrotic core size. A, Combined effect on mean macrophage percent (log-normalized). B, Combined effect on mean necrotic core size (log-normalized). There is a significant difference between diabetic patients (DM) and nondiabetic patients (non-DM) when cases were separated by the presence or absence of hyperlipidemia. Hyperlipidemia was defined as TC over 200 mg/dL or ratio of TC to HDL-C exceeding 5. *(Modified from Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al: Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study,* Arterioscler Thromb Vasc Biol *24:1266-1271, 2004.)*

Remodelarea arterială coronariană

Remodelarea arterelor coronare a fost descrisă pentru prima dată de Glagov în 1987 într-o lucrare de referință care arată că vasele se măresc pe măsură ce sarcina plăcii aterosclerotice crește. [19] Glagov a arătat că compromisul lumenului vasului nu este observat până când vasul este îngustat cu mai mult de 40% în zona secțiunii transversale de către placa aterosclerotică. Cu alte cuvinte, se spune că vasul este remodelat pozitiv - adică există o mărire a vasului și aria lamei elastice interne (IEL) este mărită (Fig. 8-7). [20] Un vas este remodelat negativ atunci când aria lumenului este mai mică decât lumenul așteptat, inclusiv reducerea care poate apărea din conicizarea vasului. [21]

Am arătat că aria IEL, atunci când a fost ajustată pentru distanța de la ostium coronarian, a fost mai mare la indivizii cu diabet zaharat de tip 1 și 2 decât la cei fără diabet (18,2 ± 6,6 mm ^{2} , 16,5 ± 4,4 mm ^{2} , și 16,0 ± 4,5 mm ^{2} , respectiv). Aria medie a IEL a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la persoanele cu diabet de tip 1 (P = 0,001) și diabet de tip 2 (P = 0,01). Prin analiza multivariabilă, a existat o corelație între indivizii cu diabet zaharat de tip 1 și zona IEL independent de greutatea inimii, suprafața plăcii, procentul de miez necrotic și procentul de calcificare a plăcii (P = 0,0004). În această analiză, procentul de miez necrotic (P = 0,05), aria plăcii (P < 0,0001) și greutatea inimii (P = 0,05) au prezentat, de asemenea, o - corelație pozitivă cu aria IEL.

Constatările studiilor clinice la pacienții cu diabet au fost ambigue, unii pacienți prezentând remodelare pozitivă, iar alții prezentând remodelare negativă. [22] , [23] Studiile noastre care implică victime ale morții coronariene subite fără antecedente cunoscute de boală coronariană susțin ideea că persoanele cu diabet zaharat au mai multe șanse de a prezenta remodelare pozitivă. Cu toate acestea, este posibil ca cei care supraviețuiesc să sufere în cele din urmă remodelare negativă, dar aceasta va necesita urmărire pe termen lung fie prin tomografie computerizată multislice (MSCT) fie prin studii cu ultrasunete intravasculare (IVUS). Laboratorul nostru a arătat că miezul necrotic și infiltratele macrofagelor sunt asociate cu expansiunea IEL independent de dimensiunea plăcii și independente.
de statut diabetic. [20] Prin urmare, nu este surprinzător că victimele morții coronariene subite cu diabet zaharat de tip 1 și 2 prezintă o remodelare pozitivă atunci când au o infiltrație mai mare de macrofage și celule T și miezuri necrotice mai mari în comparație cu cele fără diabet.

Hemoragie și angiogeneză

S-a demonstrat că hemoragia în plăci este asociată cu angiogeneza intraplacă. În diabetul de tip 2, angiogeneza este crescută și este asociată cu hemoragia și ruptura plăcii. [24] Creșterea hemoragiei intraplacă, așa cum este evaluată de colorarea cu glicoforină A a membranelor eritrocite, a fost legată de progresia plăcii, lărgirea miezului necrotic, infiltrarea mai mare a macrofagelor și depunerea de fier în plăcile aterosclerotice coronare. [25] În diabetul de tip 2, angiogeneza este crescută și este asociată cu hemoragia și ruptura plăcii. [24] Moreno și Fuster [24] au arătat că hemoragia intraplacă și angiogeneza în aorta abdominală sau toracică au fost mai mari la persoanele cu diabet de tip 2 decât la cei fără diabet. Hemoragia intraplacă duce la eliberarea de Hb liber, în care fierul este încorporat și acționează ca un oxidant, care stimulează inflamația (Fig. 8-8). Amploarea neovascularizării se corelează cu infiltrarea macrofagelor și T-call și hemoragia plăcii, care au fost mai mari la persoanele cu diabet decât la cei fără diabet (Fig. 8-9). [26]

Efectele nefavorabile ale Hb liber sunt antagonizate de Hp care leagă Hb liber și facilitează absorbția complecșilor Hb-Hp de către macrofagele care au receptorii (CD163) care ajută la îndepărtarea Hb liberă. [27] Gena Hp are două alele (1 și 2) care dă naștere la trei genotipuri - Hp2-2, Hp2-1 și Hp1-1 - iar persoanele cu Hp2-2 și diabet au clearance afectat pentru Hb. [28] Persoanele cu diabet zaharat și Hp2-2 au avut o creștere a fierului în comparație cu Hp1-1 sau 2-1 (46% față de 12%). Printre pacienții nediabetici cu genotipul Hp2-2, a existat o tendință nesemnificativă către o prevalență mai mare a fierului în plăci. [28]

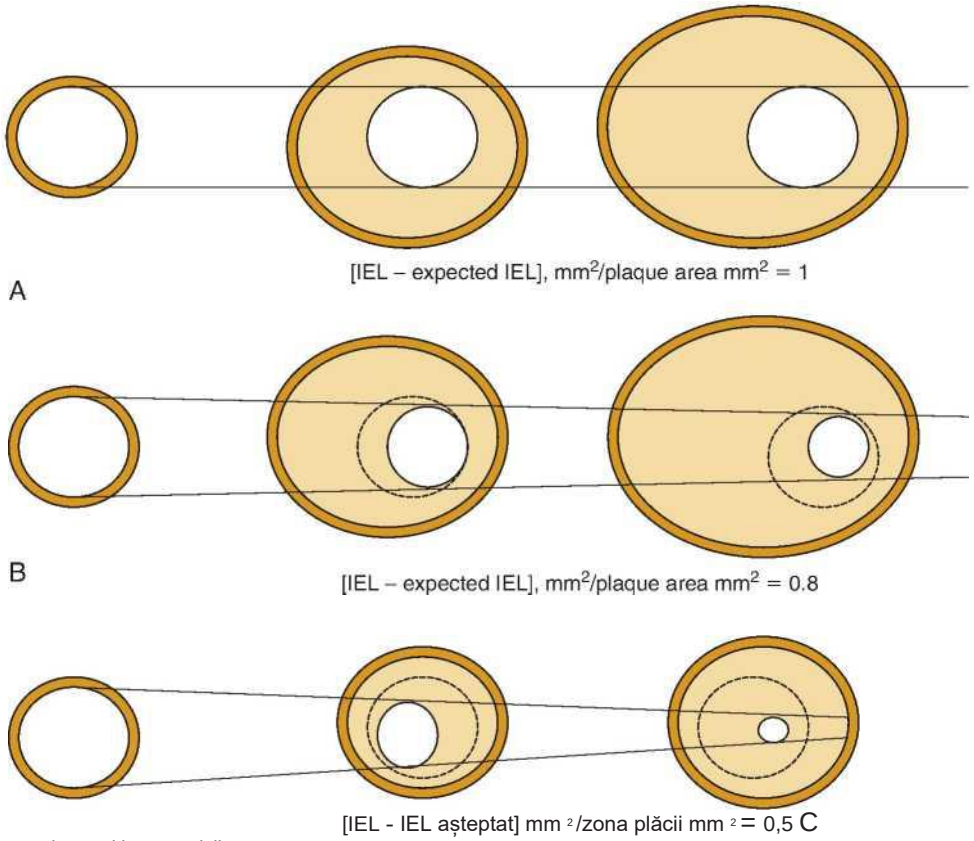


FIGURE 8-7 Method of assessing positive remodeling. The left circles indicate normal reference segments without plaque, and the two right figures are two examples of positive remodeling with an equal remodeling score. Using the formula (IEL - Expected IEL)/Plaque area, remodeling that allows noreduction in lumen with increasing plaque size (A) would result in a value of 1. The increase in IEL area resulting from plaque expansion is equivalent to the total plaque area. Any lesser degree of remodeling results in eventual occlusion with increased plaque area. B, With a score of 0.8, the increase in IEL over the predicted value is greater than the plaque area bounded by the expected IEL by a ratio of 4:1. The dotted circle represents the predicted IEL based on the reference segment. In C, a score of 0.5 indicates that the increase in IEL increase over expected (IEL — expected IEL) is the same as the plaque area impinging into the lumen from the expected IEL; therefore the IEL expansion is one half the plaque area. IEL=Internal elastic lamina. *(Reproduced with permission from Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis,* Circulation *105:297-303, 2002.*

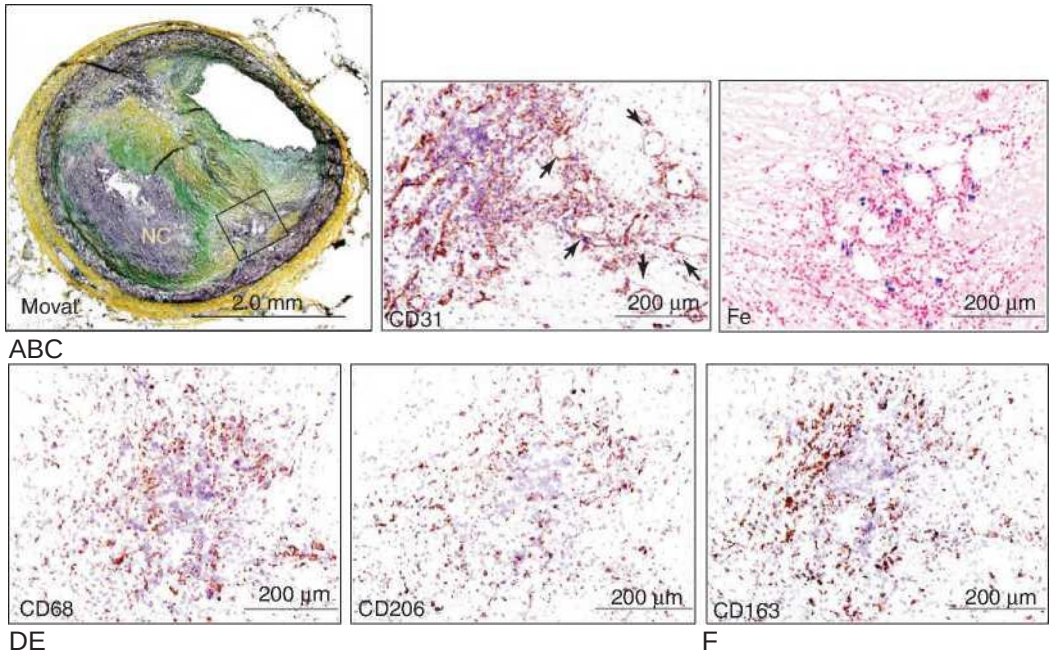


FIGURA 8-8 Angiogeneză, hemoragie, depunere de fier și inflamație în plăcile coronariene diabetice. Secțiuni histologice de la un bărbat de culoare în vârstă de 48 de ani, cu antecedente de hipertensiune arterială și diabet, care a murit subit. A, O imagine cu putere redusă arată fibroaterom cu îngustare luminală severă și angiogeneză. B la F, Imagini de mare putere ale cutiei negre din A. B, Observați o colorare abundentă CD31 (molecula de adeziune a celulelor endoteliale plachetare 1 [PECAM-1]) care indică prezența angiogenezei (săgeți). C, Aceeași zonă prezintă abundență de fier (albastru), sugestiv de hemoragie. D la F, Există, de asemenea, macrofage abundente care sunt detectate prin colorarea CD68, CD206 (receptor de manoză) și CD163 (receptor de Hb-haptoglobină).

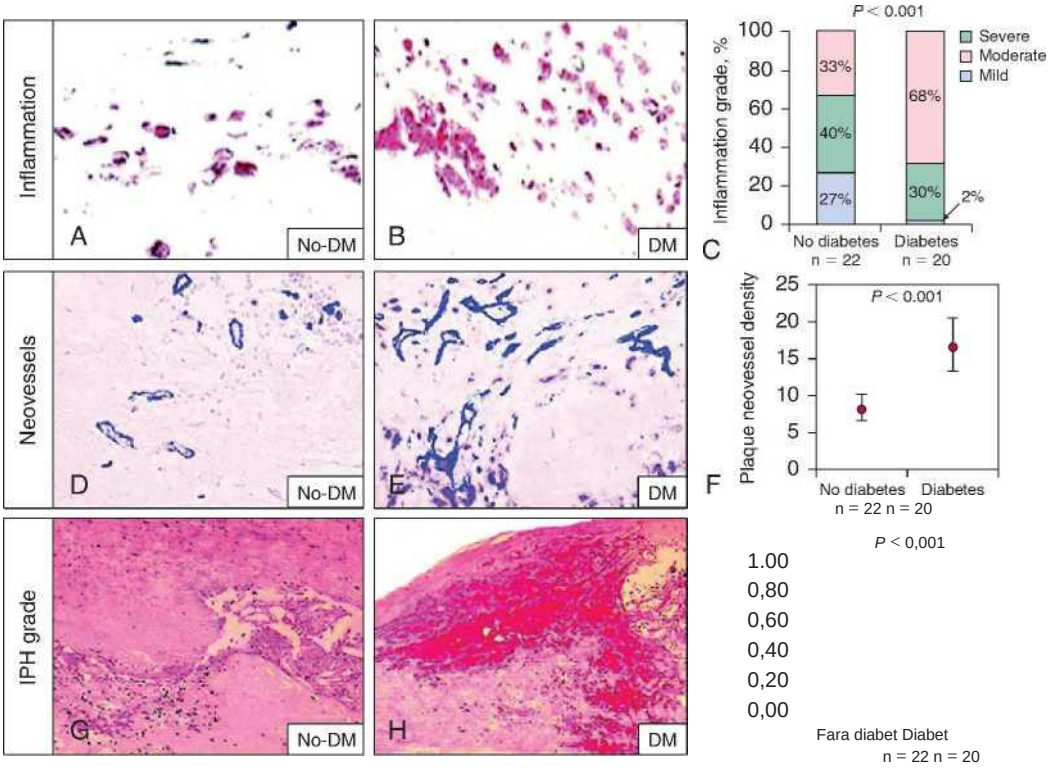


FIGURA 8-9 Inflamație, neovascularizare și hemoragie intraplacă în ateroscleroza aortică de la pacienți cu și fără diabet. A, capacul plăcii aterosclerotice nondiabetice colorat cu CD68/CD3 în cromogen roșu prezintă o inflamație ușoară în câmp de mare putere, 40 x (grad 1); mai puțin de 25 de macrofage în vedere. B, capacul plăcii diabetice prezintă inflamație severă în câmp de mare putere, 40 x (gradul 2); mai mult de 25 de macrofage pe câmp sunt reprezentate în placa diabetică. C, Distribuția gradului de inflamație în plăcile nediabetice și diabetice. D, Imunohistochimie cu etichetă dublă cu neovase colorate cu CD34 în cromogen albastru și celule inflamatorii colorate cu CD68/CD3 în cromogen roșu. Placa nondiabetică prezintă mai puține nevasele dense și celule inflamatorii în câmpul de mare putere, 40 x . E, Placă diabetică care arată nevasele mai dense cu spații tubuloluminale înconjurate de celule inflamatorii văzute în câmp de mare putere, 40 x . F, medie și interval de încredere de 95% pentru densitatea neovaselor plăcii în plăcile nediabetice și diabetice. G, Placă nondiabetică cu mai puțin de 25% hemoragie observată în câmp de mare putere (gradul 1). H, Hematoxilină-eozină – placă diabetică colorată care prezintă hemoragie intraplacă severă ocupând mai mult de 75% din miezul plăcii observată în câmp de mare putere, 40 x (gradul 3). I, medie și interval de încredere de 95% pentru gradul de hemoragie intraplacă (IPH) în plăcile nediabetice și diabetice. *(Reprodus cu permisiunea de la Purushothaman KR, Purushothaman M, Muntner P și colab.: Inflamația, neovascularizarea și hemoragia intra-placă sunt asociate cu conținut crescut de colagen reparator: implicație pentru progresia plăcii în ateroscleroza diabetică,* Vasc Med *16:103-108, 2011).*

În plus, pacienții diabetici cu genotipul Hp2-2 au fost raportați că au o creștere de două ori până la cinci ori a evenimentelor cardiovasculare adverse majore în comparație cu pacienții diabetici cu genotipul Hp2-1 sau Hp1. [29]

Calcificarea coronariană

Calcificarea coronariană este o componentă invariabilă a sclerozei aterosclerozei și este influențată de prezența unor factori de risc bine cunoscuți. [30] , [31] De obicei, începe cu moartea celulelor musculare netede și a macrofagelor și în cele din urmă implică și miezul necrotic și zonele bogate în colagen. S-a demonstrat că calcificarea se corelează cu încărcarea plăcii, dar există doar o corelație slabă cu severitatea îngustarii luminale. [32] Gradul de calcificare depinde și de tipul plăcii; cea mai mică cantitate de calcificare se observă în eroziunea plăcii, iar cea mai mare în rupturile plăcii vindecate și plăcile fibrocalcice. [33] Cele mai multe rupturi acute de placă prezintă unele calcificări; cu toate acestea, aproape trei sferturi prezintă doar calcificare cu pete, care nu este ușor de detectat la fluoroscopie sau MSCT sau IVUS. În mod similar, peste 50% dintre fibroateroamele cu capac subțire sau plăcile vulnerabile prezintă fie nici o calcificare, fie pete. Mai multe studii au demonstrat că prezența calcificării coronariene, așa cum este identificată prin CT la indivizii asimptomatici, este un predictor al evenimentelor cardiace atunci când pacienții sunt urmăriți timp de 3 până la 5 ani. [34] - [36] La pacienții care prezintă sindrom coronarian acut, calcificarea coronariană este invariabil detectată și cantitatea de calcificare este semnificativ mai mare în sindroamele coronariene acute în - comparație cu martorii de vârstă egală fără boală coronariană. [37] Diabetul de tip 2 este asociat cu o încărcare mai mare a plăcii și cu un scor mai mare de calciu coronarian de peste 400 prin angiografia coronariană CT la pacienții cu antecedente de boală coronariană. [38] Un studiu de tomografie cu coerență optică cu trei vase în plăci nevinovate a arătat că pacienții cu diabet au prezentat o prevalență mai mare a indicelui lipidic, a calcificării și a trombilor decât cei fără diabet. [39]

MECANISME ALE ATEROSCLEROZEI ACELERATE ÎN DIABET

AGEs, de asemenea discutate pe larg în Capitolul 9 , sunt produsul reacției Maillard, care este o formă de rumenire neenzimatică care are loc în urma unei reacții chimice între un aminoacid și un zahăr reducător. [40] AGE-urile se acumulează în țesuturi, în special în matricea extracelulară, precum și în plasma sau serul pacienților cu diabet. In vivo, în prezența unor niveluri ridicate de glucoză, AGE-urile se pot forma din multiple căi biochimice; un precursor major al AGE este metilglioxalul (MG), care rezultă din eliminarea fosfatului neenzimatică din gliceraldehidă fosfat și - dihidroxiacetonă fosfat, doi intermediari ai glicolizei. MG este foarte toxic și, prin urmare, există mai multe mecanisme de detoxifiere, dintre care unul este glioxalaza 1 (Glo1). [40] VÂRSTE

modificările structurale și funcționale ale proteinelor care se formează în timpul îmbătrânirii și hiperglicemiei pe termen lung [41] și au fost corelate cu afectarea renală și boala coronariană la persoanele cu diabet. [12, 42] Diferitele AGE leagă un receptor pentru AGE (RAGE), [43] care este suprareglată în glomeruli diabetici, boli microangiopatice și ateroscleroză. [5, 12, 44, 45] Expresia RAGE poate fi demonstrată prin tehnici imunohistochimice [46]; RAGE este prezent în plăcile carotide aterosclerotice ale persoanelor cu și fără diabet. [5, 47] Când AGE-urile se leagă de RAGE, urmează un set divers de consecințe, și anume generarea de specii reactive de oxigen, disfuncție vasculară și inflamație (Fig. 8-10). [40, 48] RAGE se leagă, de asemenea, de non-AGE, cum ar fi S100A12, un membru al familiei S100/calgranulin, caseta 1 de grup cu mobilitate ridicată (HMGB1) și Mac-1 (CD11b/CD18). [40] S100A12 (cunoscută și ca proteină extracelulară de legare la RAGE nou identificată [EN-RAGE]) este o citokină proinflamatoare exprimată în special în macrofage și poate promova inflamația în interiorul plăcii. [49, 50] Cu toate acestea, AGE-urile nu se leagă doar de RAGE, ci și de receptorii CD36 și de captatori de macrofagi. [40]

Am examinat plăcile de ateroscleroză coronariană de la indivizi cu diabet de tip 2 și cei fără diabet și am arătat că RAGE a fost localizat la macrofage,
celule musculare netede, eritrocite și celule endoteliale în ambele; cu toate acestea, expresia generală a RAGE a fost semnificativ mai mare la persoanele cu diabet. Cea mai extinsă colorare pentru RAGE a fost observată la macrofage, urmată de celulele musculare netede, dar și intensitatea colorării a fost mai mare la persoanele cu diabet zaharat decât la cei fără diabet. Expresia RAGE este adesea asociată cu macrofagele apoptotice și cu celulele musculare netede. Densitatea nucleelor apoptotice din jurul miezului necrotic a fost semnificativ mai mare la persoanele cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2 în comparație cu cei fără diabet . Expresia EN-RAGE la persoanele cu diabet a fost cea mai proeminentă la macrofage și, într-o măsură mai mică, în celulele musculare netede din regiunile din jurul miezului necrotic. Rolul suprareglării RAGE și EN-RAGE în placa aterosclerotică este probabil complex, iar declanșatorii precisi ai răspunsului inflamator, care culminează cu formarea în plăci cu miezuri necrotice mari față de plăci fibrocalcifice în prezența hiperglicemiei , rămân necunoscute.

Studii experimentale folosind modelul de șoarece cu deficit de apolipoproteină E (apo E) al diabetului indus de streptozotocină de către Bucciarelli și colegii [51] a arătat că zona leziunii de ateroscleroză aortică a fost crescută, dar RAGE

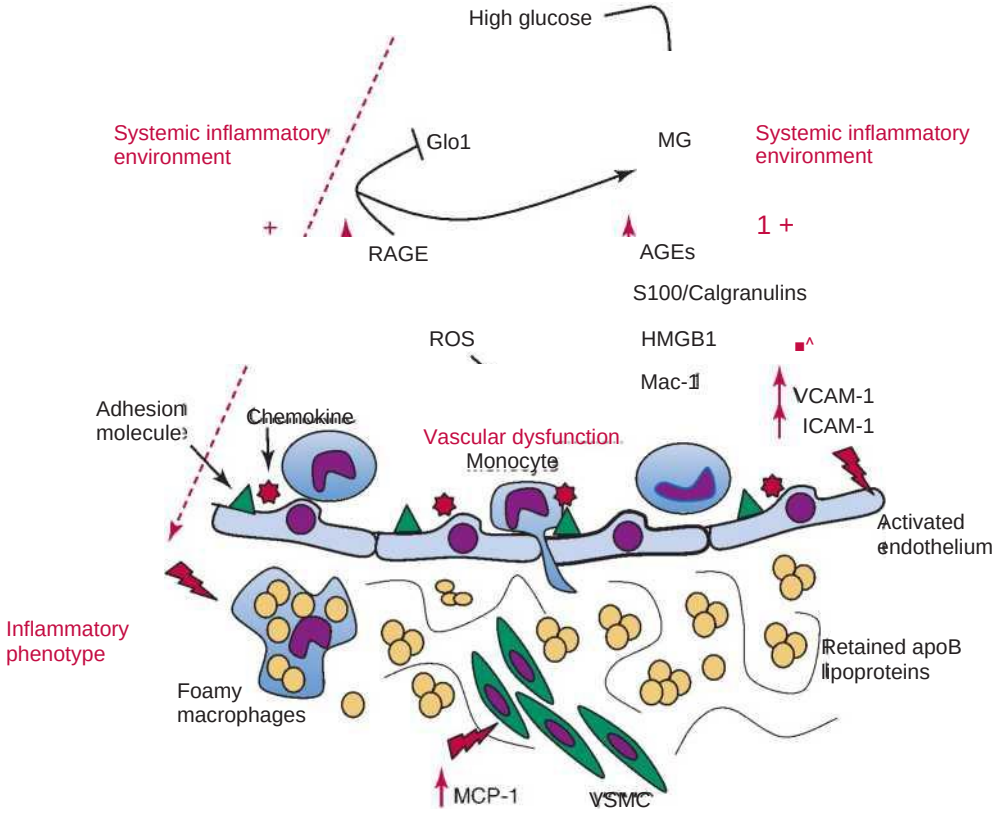


FIGURE 8-10 Possible mechanisms through which hyperglycemia effects endothelial cells, vascular smooth muscle cells, and macrophages, promoting atherogenesis. Hyperglycemia leads to excess production of methylglyoxal (MG), which through a series of reactions may form irreversible advanced glycation endproducts (AGEs). AGEs exhibit their actions at least in part by binding to the receptor for AGE (RAGE) and are potent generators of reactive oxygen species (ROSs), vascular dysfunction, and inflammation. RAGE also binds the non-AGEs such as S100/calgranulins, high-mobility group box 1 (HMGB1), and Mac-1 (CD11b/CD18), which are proinflammatory ligands. In addition, RAGE downregulates glyoxalase 1 (Glo1), the chief enzyme responsible for detoxifying MG. Downregulation of Glo1 suppresses MG detoxification and therefore leads to further MG-driven AGE and RAGE and ROS production, which promotes adhesion molecules (intercellular adhesion molecule 1 [ICAM-1] and vascular cell adhesion molecule 1 [VCAM-1]) expression on endothelial cells, and also increases the influx of monocytes and macrophages through aldose reductase (AR)–polyol pathway, or through activation of protein kinase C (PKC). In vascular smooth muscle cells (VSMCs), the principal effect of increased glucose is increased production of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), which could act in concert with the endothelial cell change to bring more monocytes into the growing lesion. The effects of hyperglycemia on both endothelial cells and macrophages are most pronounced in the presence of an inflammatory environment. apo B = apolipoprotein B. *(Reproduced and modified with permission from Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM: The diverse ligand repertoire of the receptor for advanced glycation endproducts and pathways to the complications of diabetes.* Vascular Pharmacol *57:160-167, 2012; and Bornfeldt KE, Tabas I: Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis,* Cell Metabol *14:575-585, 2011.)*

blocarea prin RAGE solubil a scăzut zona ateromului și complexitatea leziunilor. Se știe că metabolismul aberant al glucozei este mediat de mai multe căi, iar calea poliolului prin aldoza reductază (AR) s-a postulat a fi una dintre ele. Vedantham și colegii [52] a arătat că șoarecii transgenici care exprimă AR uman încrucișați cu apo E - / - șoarecii diabetici induși de streptozotocină au avut o dimensiune crescută a leziunii aterosclerotice. În plus, inhibarea farmacologică a AR a dus la o dimensiune redusă a leziunii. [52] S-a demonstrat că hiperglicemia accelerează influxul de markeri inflamatori prin calea de semnalizare a factorului de creștere transformant beta (TGF- β) și calea de adeziune focală la șoarecii apo E-null chiar înainte de dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. [53] S-a demonstrat că disfuncția endotelială indusă de glucoză este legată de activarea PKC în modelul mezenteric de șobolan care a dus la expresia endotelială a P-selectinei și a moleculei de adeziune intercelulară (ICAM) (vezi Figurile. 8-2 și 8-11). Acest efect ar putea fi blocat de enzima superoxid dismutază a bisindolilmaleimidei-I, arătând astfel importanța stresului oxidativ în hiperglicemie. [54]

Deși aceste constatări indică rolul important al inflamației și al anomaliilor metabolice în ateroscleroza accelerată în diabet, riscul crescut de aterotromboză la pacienții cu diabet zaharat, așa cum este arătat în studiile clinice, poate fi, de asemenea, atribuit trombogenității crescute în ciuda controlului glicemic extins, revizuit pe larg în capitolul 10 . Hernández Vera și colab. [55] au arătat că șobolanii slabi normoglicemici transplantați cu măduvă osoasă de șobolan diabetic au avut tromboză crescută cu niveluri normale de glucoză, în timp ce șobolanii diabetici transplantați cu măduvă osoasă slabă de control normoglicemic au prezentat tromboză redusă în ciuda prezenței hiperglicemiei. Șobolanii cu tromboză crescută au avut un volum semnificativ mai mare de trombocite, trombocite activate și reticulate, creșterea turnover-ului și producția de trombocite, exprimarea redusă a proteinelor de stres al reticulului endoplasmatic trombocitar (protein disulfură izomerază și proteină reglată cu glucoză de 78 kDa) și activitate procoagulantă a factorului tisular crescut, în comparație cu controlul normoglicemic slab. [55] Aceste rezultate sugerează că modificările sanguine derivate din hematopoietice, precum și inflamația și ateroscleroza accelerată contribuie la creșterea riscului de aterotromboză la pacienții cu diabet.

REZUMAT

Ateroscleroza coronariană severă la persoanele cu diabet zaharat este însoțită de prezența infarctului miocardic vindecat și a cardiomegaliei. Boala coronariană indusă de diabet este asociată cu un infiltrat inflamator mai mare (macrofage și limfocite T), o dimensiune mai mare a miezului necrotic și ateroscleroză difuză. Mecanismul de inflamație la modelele animale diabetice, precum și la om, este legat de o expresie mai mare a AGE și a receptorului său RAGE. RAGE se leagă, de asemenea, de non-AGE, cum ar fi familia S100/calgranulin, HMGB1 și Mac-1, care sunt mediatori proinflamatori care promovează inflamația și disfuncția vasculară la pacienții cu diabet. Angiogeneza plăcilor și hemoragia sunt mai răspândite la persoanele cu diabet zaharat, iar receptorul pentru complexele Hb-Hp (CD163) ajută la eliminarea Hb liberă, în care este încorporat fierul și acționează ca un stimul oxidant și inflamator. Sunt necesare studii suplimentare pentru a înțelege mai bine relația dintre hiperglicemie și rezistența la insulină care duc la accelerarea aterosclerozei.

Referințe

1. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra prognosticului pe termen lung la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără undă Q : rezultate ale registrului OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), *Circulation* 102:1014 – 10009, 10009.
2. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra supraviețuirii pe termen lung după infarctul miocardic acut: comparabilitatea riscului cu infarctul miocardic anterior, *îngrijirea diabetului* 24:1422 – 1427, 2001.
3. Callow AD: Cardiovascular disease 2005 — the global picture, *Vascul Pharmacol* 45:302 – 307, 2006.
4. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF și colab: Compoziția coronariană și infiltrarea macrofagelor în specimenele de aterectomie de la pacienți cu diabet zaharat, *Circulation* 102:2180 – 2184, 2000.
5. Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, et al: Receptorul RAGE ca factor de progresie care amplifica răspunsul inflamator și proteolitic dependent de arahidonat în plăcile aterosclerotice umane : rolul controlului glicemic, *Circulation* 108:1070 – 1077, 2003.
6. Cuccurullo C, Iezzi A, Fazia ML, et al: Suppression of RAGE as a base of simvastatin-dependent plate stabilization in type 2 diabetes, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2716 – 2723, 2006.
7. Ruddock MW, Stein A, Landaker E și colab.: Acizii grași saturati inhibă acțiunea insulinei hepatice prin modularea expresiei receptorului de insulină și semnalizarea post-receptor, *J Biochem* 144:599 – 607, 2008.
8. Rask-Madsen C, King GL: Mecanisme proaterosclerotice care implică protein kinaza C în diabet și rezistență la insulină, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:487 – 496, 2005.
9. Armstrong KA, Hiremagalur B, Haluska BA, et al: Acizii grași liberi sunt asociați cu obezitatea, rezistența la insulină și ateroscleroza la primitorii de transplant renal, *Transplantation* 80:937 – 944, 2005.
10. Mas S, Martinez-Pinna R, Martin-Ventura JL, et al: Local non-esterified fatty acids corelate with inflammation in atheroma plates of patients with type 2 diabet, *Diabetes* 59:1292 – 1301, 2010.
11. Olson FJ, Stromberg S, Hjelmgren O, și colab: Creșterea vascularizării regiunilor umărului plăcilor aterosclerotice carotide de la pacienții cu diabet, *J Vasc Surg* 54:1324 – 1331 e5, 2011.
12. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A și colab.: Descoperiri morfologice ale plăcilor coronariene aterosclerotice la diabetici: un studiu postmortem, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1266 – 1271, 2004.
13. Levin L, Tomer Y: Etiologia diabetului autoimun și a tiroiditei: dovezi pentru susceptibilitatea genetică comună, *Autoimmun Rev* 2:377 – 386, 2003.
14. Burke AP, Farb A, Pestaner J, și colab: Factori de risc tradiționali și incidența morții coronariene subite cu și fără tromboză coronariană la negri, *Circulation* 105:419 – 424, 2002.
15. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, și colab.: Rupturi de plăci vindecate și moarte coronariană subită: dovezi că ruptura subclinică are un rol în progresia plăcii, *Circulation* 103:934 – 940, 2001.
16. Mielke CH, Shields JP, Broemeling LD: Calciul arterei coronare, boala arterelor coronare și diabetul, *Diabetes Res Clin Pract* 53:55 – 61, 2001.
17. van Brussel BL, Plokker HW, Voors AA, și colab.: Analiza multivariată a factorilor de risc a rezultatului clinic la 15 ani după operația de bypass a arterei coronare venoase, *Eur Heart J* 16:1200 – 1206, 1995.
18. Takazawa K, Hosoda Y, Yamamoto T, și colab.: Grefarea bypassului arterei coronare. Rezultatul târziu al urmăririi efective de 10 ani la 376 de pacienți, *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 47:110 – 115, 1999.
19. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries, *N Engl J Med* 316:1371 – 1375, 1987.
20. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A și colab.: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 105:297 – 303, 2002.
21. Taylor AJ, Burke AP, Farb A și colab.: Remodelarea arterială în sistemul coronarian stâng: rolul colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate, *JAm Coll Cardiol* 34:760 – 767, 1999.
22. Gyongyosi M, Yang P, Hassan A, et al: Factorii de risc coronarieni influențează morfologia plăcii la pacienții cu angină instabilă, *Coron Artery Dis* 10:211 – 219, 1999.
23. Weissman NJ, Sheris SJ, Chari R și colab.: Analiza ultrasonică intravasculară a caracteristicilor plăcii asociate cu remodelarea arterei coronare, *Am J Cardiol* 84:37 – 40, 1999.
24. Moreno PR, Fuster V: Aspecte noi în patogeneza aterotrombozei diabetice, *J Am Coll Cardiol* 44:2293 – 2300, 2004.
25. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP și colab.: Hemoragia intraplacă și progresia ateromului coronarian, *N Engl J Med* 349:2316 – 2325, 2003.
26. Purushothaman KR, Purushothaman M, Muntner P, et al: Inflamația, neovascularizarea și hemoragia intra-placă sunt asociate cu conținut crescut de colagen reparator: implicație pentru progresia plăcii în aterosclerozaa diabetică, *Vasc Med* 16:103 – 108, 2011.
27. Finn AV, Nakano M, Polavarapu R și colab.: Hemoglobina direcționează diferențierea macrofagelor și previne formarea celulelor spumoase în plăcile aterosclerotice umane, *J Am Coll Cardiol* 59:166 – 177, 2012.
28. Moreno PR, Purushothaman KR, Purushothaman M și colab.: Genotipul haptoglobinei este un determinant major al cantității de fier din placa aterosclerotică umană, *J Am Coll Cardiol* 52:1049 – 1051, 2008.
29. Roguin A, Koch W, Kastrati A și colab.: Genotipul haptoglobinei este predictiv pentru evenimentele cardiace adverse majore în perioada de 1 an după angioplastia coronariană transluminală percutanată la persoanele cu diabet zaharat, *Diabetes Care* 26:2628 – 2631, 2003.
30. Burke AP, Virmani R, Galis Z, et al: a 34-a conferință Bethesda: grupul de lucru #2 - Care este baza patologică pentru noile tehnici de imagistică a aterosclerozei? *J Am Coll Cardiol* 41:1874 – 1886, 2003.
31. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al: documentul de consens de experți clinici ACCF/AHA 2007 privind scorul de calciu în arterele coronare prin tomografie computerizată în evaluarea globală a riscului cardiovascular și în evaluarea pacienților cu durere toracică: un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA) Tomografie computerizată cu fascicul de electroni), *Circulation* 115:402 – 426, 2007.
32. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al: Calcificarea arterială și nu stenoza lumenului este foarte corelată cu sarcina plăcii aterosclerotice la om: un studiu histologic al 723 de segmente de artere coronare folosind metodologia nondecalcifying, *J Am Coll Cardiol* 31:126 – 1398, 1998.
33. Burke AP, Taylor A, Farb A, et al: Calcificarea coronariană: perspective de la victimele morții coronariene subite, *Z Kardiol* 89 (Suppl 2): 49 – 53, 2000.
34. Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE: a 34-a conferință Bethesda: rezumat – tehnicile imagistice ale aterosclerozei pot îmbunătăți detectarea pacienților cu risc de boală cardiacă ischemică? *J Am Coll Cardiol* 41:1860 – 1862, 2003.
35. Greenland P, LaBree L, Azen SP și colab: Scorul de calciu al arterei coronare combinat cu scorul Framingham pentru predicția riscului la indivizi asimptomatici, *JAMA* 291:210 – 215, 2004.
36. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I și colab.: Calciul coronarian prezice independent boala coronariană prematură incidentă asupra factorilor de risc cardiovascular măsurați: rezultate medii pe trei ani în proiectul Prospective Army Coronary Calcium (PACC), *J Am Coll Cardiol* 46:807 – 814, 2005.
37. Motoyama S, Kondo T, Sarai M și colab.: Caracteristicile tomografice computerizate multislice ale leziunilor coronariene în sindroamele coronariene acute, *JAm Coll Cardiol* 50:319 – 326, 2007.
38. Maffei E, Seitun S, Nieman K, et al: Assessment of coronary artery disease and calcified coronary plate charge by computed tomography in patients with and without diabet mellitus, *Eur Radiol* 21:944 – 953, 2011.

39. Kato K, Yonetsu T, Kim SJ și colab.: Comparație a caracteristicilor plăcii coronariene nonculprit între pacienții cu și fără diabet: un studiu de tomografie cu coerență optică cu 3 vase, *JACC Cardiovasc Intervent* 5:1150 – 1158, 2012.
40. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM: Repertoriul divers de liganzi al receptorului pentru produsele finale de glicație avansată și căile către complicațiile diabetului, *Vascul Pharmacol* 57:160 – 167, 2012.
41. Makita Z, Vlassara H, Cerami A, et al: Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo, *J Biol Chem* 267:5133 – 5138, 1992.
42. Berg TJ, Bangstad HJ, Torjesen PA și colab.: Produsele finale de glicație avansată în ser prezic modificări în morfologia rinichilor pacienților cu diabet zaharat dependent de insulină, *Metabolism 46* :661 – 665, 1997.
43. Schmidt AM, Hori O, Cao R și colab.: RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products, *Diabetes* 45 (Suppl 3): S77 – S80, 1996.
44. Tanji N, Markowitz GS, Fu C și colab.: Exprimarea produselor finale de glicație avansată și receptorul lor celular RAGE în nefropatia diabetică și boala renală nondiabetică, *JAm Soc Nephrol* 11:1656 – 1666, 2000.
45. Yamamoto Y, Yamagishi S, Yonekura H, et al: Roles of the AGE-RAGE system in vascular injury in diabet, *Ann NY Acad Sci* 902:163 – 170, 2000, discuția 70 – 72.
46. Sasaki N, Toki S, Chowei H și colab.: Distribuția imunohistochimică a receptorului pentru produsele finale de glicație avansată în neuroni și astrocite în boala Alzheimer , Brain *Res* 888:256 – 262, 2001.
47. Sano H, Nagai R, Matsumoto K și colab.: Receptori pentru proteine modificate prin produsele finale de glicație avansată (AGE) – rolul lor funcțional în ateroscleroză, *Mech Aging Dev* 107:333 – 346, 1999.
48. Bornfeldt KE, Tabas I: rezistență la insulină, hiperglicemie și ateroscleroză, *Cell Metab* 14:575 – 585, 2011.
49. Fuellen G, Foell D, Nacken W, et al: Absence of S100A12 in mouse: implications for RAGE-S100A12 interaction, *Trends Immunol* 24:622 – 624, 2003.
50. Hofmann MA, Drury S, Fu C și colab.: RAGE mediază o nouă axă proinflamatoare: un receptor central de suprafață celulară pentru polipeptidele S100/calgranulină, *Cell* 97:889 – 901, 1999.
51. Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W și colab.: Blocarea RAGE stabilizează ateroscleroza stabilită la șoarecii diabetici cu apolipoproteina E-null, *Circulation* 106:2827 – 2835, 2002.
52. Vedantham S, Noh H, Ananthakrishnan R, et al: Expresia aldozei reductazei umane accelerează ateroscleroza la șoareci diabetici cu apolipoproteina E-/-, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1805 – 1813, 2011.
53. Bu DX, Rai V, Shen X și colab.: Activarea ramului ROCK1 a căii factorului de creștere transformator-beta contribuie la accelerarea aterosclerozei dependentă de RAGE la șoarecii diabetici ApoE-null, *Circ Res* 106:1040 – 1051, 2010.
54. Booth G, Stalker TJ, Lefer AM și colab: Mecanisme de ameliorare a disfuncției endoteliale induse de glucoză după inhibarea proteinei kinazei C in vivo, *Diabetes* 51:1556 – 1564, 2002.
55. Hernandez Vera R, Vilahur G, Ferrer-Lorente R, et al: Trombocitele derivate din măduva osoasă a animalelor diabetice prezintă proteine de stres ale reticulului endoplasmatic dereglate care contribuie la creșterea trombozei, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2141 – 2148, 2012.

9 Biologia vasculară a aterosclerozei la pacienții cu diabet

Hiperglicemie, rezistență la insulină și hiperinsulinemie

Ravichandran Ramasamy, Shi Fang Yan și Ann Marie Schmidt

DIABET ȘI ACCELERAT ATEROSCLEROZA, 99
Domeniul de aplicare și complexitatea Problemă, 99
Diabetul și ateroscleroza: ce Este rolul hiperglicemiei?, 99
Diabetul și regresia afectată a aterosclerozei, 106
INSULIN RESISTANCE, HYPERINSULINEMIA, AND ACCELERATED ATHEROSCLEROSIS, 107
Scope and Complexity of the Problem, 107
Care sunt rolurile insulinei Rezistență și hiperinsulinemie în ateroscleroză?, 107
Efectul hiperinsulinemiei asupra ateroscleroza, 108
REZUMAT, 108
REFERINȚE, 109

DIABETUL ȘI ATEROSCLEROZA ACCELERATĂ

Domeniul de aplicare și complexitatea problemei

Una dintre cele mai mortale complicații ale diabetului de tip 1 și 2 este ateroscleroza accelerată, ale cărei consecințe includ atacuri de cord și accidente vasculare cerebrale mai frecvente și mai mortale, precum și disfuncția miocardică. Acesta din urmă apare atât secundar infarctului miocardic, cât și ca urmare a leziunii miocardului mediată de diabetul înnăscut. Odată cu creșterea la nivel mondial a diabetului de tip 1 și 2, o epidemie de complicații cardiovasculare în diabet este aproape sigur la orizont. [1] Împreună cu costul productivității persoanelor afectate și costurile foarte mari pentru sistemele de sănătate deja împovărate, complicațiile cardiovasculare ale diabetului au multe consecințe potențial devastatoare pentru bunăstarea personală și economiile globale. Prin urmare, este esențial să se delimiteze mecanismele specifice diabetului zaharat care accelerează bolile cardiovasculare pentru a identifica regimurile apeutice optime pentru combaterea acestor boli eterogene.

Hiperglicemia este atât definitorie, cât și comună pentru diabetul de tip 1 și 2, dar există fire comune și distincte în aceste două sindroame. Potențialele mecanisme care stau la baza care leagă diabetul și complicațiile cardiovasculare pot diferi, cel puțin parțial, între aceste două forme cele mai comune de diabet. Mai exact, rezistența la insulină este semnificativ mai frecventă în diabetul de tip 2, dar poate apărea și în stadiile ulterioare ale diabetului de tip 1. Mai mult, hiperinsulinemia este mai mult asociată cu diabetul de tip 2, deoarece diabetul de tip 1, cel puțin în absența terapiilor, este cauzat de o reducere a insulinei produse în mod natural și circulant. În acest capitol trecem în revistă dovezile care susțin sau nu rolurile hiperglicemiei, hiperinsulinemiei și rezistenței la insulină în complicațiile cardiovasculare. Rețineți că acest capitol nu ia în considerare în profunzime influențele dislipidemiei, inflamației, hipercoagulabilității sau disfuncției endoteliale în diabet; acestea sunt punctul central al Capitolului 10 .

Diabetul și ateroscleroza: care este rolul hiperglicemiei?

Studiile de intervenție pe termen lung au început să răspundă la întrebarea critică dacă controlul strict al hiperglicemiei

oferă protecție sau cel puțin reducerea consecințelor cardiovasculare în diabet. Răspunsul la această întrebare poate depinde de cauza diabetului.

În diabetul de tip 1, analizat mai pe larg în capitolul 11 de Dr. Maahs , rezultatele studiului pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT) și studiul Epidemiologie a intervențiilor și complicațiilor diabetului (EDIC) au oferit răspunsuri clare. În studiul DCCT original, subiecții cu diabet zaharat de tip 1 erau adolescenți față de adulți tineri la momentul intrării în studiu. Mai exact, dintre adolescenți, vârsta medie a subiecților randomizați la oricare dintre brațele de control glicemic strict versus standard a fost de 15 ani (un total de 87 de pacienți). Dintre adulți, vârsta medie a pacienților randomizați la oricare dintre brațele de control glicemic a fost de 28 de ani (un total de 191 de pacienți). [2] Controlul strict al hiperglicemiei a fost demonstrat la începutul studiului pentru a reduce complicațiile microvasculare ale diabetului, comparativ cu regimurile standard de control glicemic. [3] Cu toate acestea, din cauza întârzierii evenimentelor cardiovasculare la această populație, cel mai probabil ca urmare a vârstei mai mici la intrarea în studiu, răspunsul la întrebarea complicațiilor cardiovasculare a fost dezvăluit ani mai târziu și în special în studiul de urmărire al DCCT, studiul EDIC. Atât markerii surogat ai aterosclerozei (grosimea carotidiană intima-media), cât și infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral și decesul din cauza consecințelor cardiovasculare s-au dovedit a fi reduse în grupul de pacienți tratați cu regimuri stricte versus standard de control al glucozei. [4 , 5] Este important de remarcat faptul că complicațiile cardiovasculare reduse au fost evidente la ani după ce nivelurile de hemoglobină glicozilată dintre ambele grupuri au devenit nediferențiate, sugerând un efect „moștenire”. Efectul moștenire — mecanisme și implicații — este discutat mai târziu.

În diabetul de tip 2, datele epidemiologice actuale au identificat că riscul global de complicații cardiovasculare este de două ori până la patru ori mai mare decât cel observat la pacienții nediabetici, chiar și după luarea în considerare a factorilor de risc tradiționali. În diabetul de tip 2, natura eterogenă a afecțiunilor și expunerilor concomitente, cum ar fi hiperlipidemia, hipertensiunea, obezitatea, fumatul și poluanții de mediu, a făcut problema rolului specific al hiperglicemiei mai dificil de abordat.

fără echivoc. Regatul Unit Prospective Diabetes Studiul (UKPDS) la pacienții cu diabet de tip 2 a fost compus inițial din 3867 de pacienți randomizați la control glicemic strict versus standard. După 10 ani, studiul a arătat că nivelurile de hemoglobină glicozilată au fost semnificativ mai scăzute în grupul de control strict față de standard (7,0% față de 7,9%, respectiv). În paralel, UKPDS a raportat o reducere cu 16% a riscului de infarct miocardic, dar rezultatul nu a atins semnificație statistică. [6] Ani mai târziu, însă, în programul de monitorizare post-probă, chiar și după ce nivelurile de hemoglobină glicozilată au fost imposibil de distins de cele din fostul grup de control standard, riscul de infarct miocardic a fost semnificativ mai scăzut în fostul grup de control glicemic strict. [7] Ca și în cazul diabetului de tip 1 și al studiilor DCCT și EDIC, rezultatele UKPDS au sugerat că un efect moștenire ar fi putut oferi beneficii cardiovasculare pe termen lung în grupul tratat anterior cu control glicemic strict.

Este de remarcat faptul că un studiu recent, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), a constatat că un control mai strict al glicemiei față de regimurile standard în diabetul de tip 2 a fost asociat cu o mortalitate cardiovasculară mai mare, precum și cu o mortalitate mai mare de toate cauzele, ducând la întreruperea prematură a brațelor de control glicemic ale studiului din motive de siguranță, după o perioadă de următori ani35. A existat, totuși, o tendință nesemnificativă din punct de vedere statistic către infarct miocardic nefatal, accident vascular cerebral nefatal sau deces din cauze cardiovasculare la cei din grupurile de control glicemic. [8] Analize mai recente au sugerat că riscul de hipoglicemie a fost mai mare în brațele de control glicemic și ar fi putut contribui la creșterea riscului cardiovascular. Din analizele multiple ale ACCORD și ale altor două studii conexe — ADVANCE (Acțiune în diabet și boli vasculare: evaluarea controlată cu eliberare modificată Preterax și Dia micron) [9] și VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [10] — în care brațele de control glicemic în diabetul de tip 2 nu au fost asociate cu evenimente cardiovasculare nici reduse, nici mai mari, apar recomandări rafinate pentru implementarea controlului glicemic, deoarece analizele de subgrupuri pot sugera reducerea bolilor în cadrul brațelor de control glicemic, cum ar fi boala cardiovasculară bazată pe scorul de calcificare a glicemiei coronariene. Prin urmare, starea cardiovasculară la intrarea în studiu poate defini de fapt grupurile cel mai probabil să beneficieze și să nu fie afectate de măsurile de control glicemic.

Pe lângă măsurile de control glicemic, studiul Steno-2 a arătat că o abordare mai largă a managementului, inclusiv controlul glicemic și controlul nivelurilor lipidelor, tensiunii arteriale și microalbuminuriei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a condus la o reducere cu 50% a mortalității cardiovasculare. [11, 12] Cu toate acestea, studiile Steno-2 nu au identificat factorul specific sau combinația de factori cei mai responsabili pentru beneficiul cardiovascular.

În secțiunile următoare trecem în revistă dovezile că hiperglicemia și consecințele acesteia contribuie la ateroscleroza în diabet.

Calea poliolului

Cele două enzime majore ale căii poliolului includ aldoza reductază (AR), prima enzimă și limitatoare de viteză a acestei căi și sorbitol dehidrogenaza (SDH). Prin acțiunea acestor enzime, glucoza este metabolizată la sorbitol și, respectiv, fructoză. În proces, așa cum se arată
mai târziu, acțiunea AR are ca rezultat conversia nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat, formă redusă (NADPH) în nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat ($NADP^+$), iar acțiunea SDH consumă nicotinamidă adenin dinucleotidă (NAD^+) pentru a produce NADH. [13]

Comparativ cu țesuturile umane sau de șobolan, la șoarece nivelurile de AR sunt semnificativ mai mici; prin urmare, o strategie pentru a testa în mod specific rolul AR în ateroscleroză a folosit șoareci transgenici, care au exprimat niveluri relevante pentru om de AR pe promotorul major de histocompatibilitate de tip 1, exercitând astfel supraexpresia globală a enzimei. Când acești șoareci au fost crescuți cu șoareci cu deficiență în receptorul de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și diabetici cu streptozotocină, o creștere semnificativă a aterosclerozei, atât prin procentul zonei leziunii arcului aortic, cât și prin analiza frontală a întregii aorte, a rezultat după 6 săptămâni de o dietă bogată în colesterol, fără o modificare a nivelului colesterolului total sau a triglicemiei foarte scăzute. colesterol lipoproteic (VLDL-C), LDL-C sau colesterol cu lipoproteină de înaltă densitate (HDL-C) în cele două grupuri de șoareci diabetici (cei care supraexprimă sau nu transgenici pentru AR uman [hAR]) (Fig. 9-1). [14] S-au găsit roluri similare pentru hAR în accelerarea aterosclerozei la șoarecii diabetici cu receptor LDL nul hrăniți cu o dietă bogată în colesterol la 8 sau 12 săptămâni, iar când șoarecii au fost hrăniți cu o dietă care conținea acid colic, ateroscleroza a crescut la animalele diabetice tg hAR față de șoarecii nediabetici cu receptor LDL nul. [14] De remarcat, nu au fost observate diferențe la șoarecii nediabetici care supraexprimau sau nu hAR transgenic în fondul nul al receptorului LDL , sugerând astfel că fluxul de glucoză prin calea poliolului a fost specific stării diabetice în ateroscleroză. În paralel cu creșterea aterosclerozei la șoarecele transgenic diabetic care supraexprimă hAR, macrofagele extrase de la aceste animale au evidențiat o expresie crescută a mediatorilor inflamatori și o absorbție mai mare a lipoproteinelor modificate. În plus față de aceste descoperiri la șoareci, Gleissner și colegii săi au descoperit o expresie și activitate crescută a AR în macrofagele derivate din monocite umane în timpul formării celulelor spumoase stimulate de LDL oxidat (oxLDL), un proces care a fost exacerbat și mai mult atunci când macrofagele au fost crescute în condiții de hiperglicemie (30 mM D − glucoză în condiții de control în comparație cu glucoză) . [15]

Studii recente ale lui Vedantham și colegii au demonstrat că, atunci când șoarecii tg hAR au fost crescuți în fundalul nul apoE și au devenit diabetici cu streptozotocină, a rezultat o ateroscleroză crescută în comparație cu șoarecii diabetici netransgenici apoE nul (vezi Fig. 9-1A, B). Ca și în cazul șoarecilor cu receptor LDL nul, nu a existat niciun efect al expresiei hAR transgenice la șoarecii nul apoE nediabetici. Mai mult, ei au arătat că administrarea unui inhibitor AR, zopolrestat, a fost eficientă în reducerea - aterosclerozei accelerate la șoarecii diabetici transgenici hAR în fondul nul apoE (vezi Fig. 9-1C). Roluri importante pentru hAR de celule endoteliale în ateroscleroza diabetică au fost demonstrate în această lucrare. Când șoarecii tg Tie2-hAR din fondul nul de apolipoproteina (apo) E au fost făcuți diabetici cu streptozotocină, dimensiunea leziunii aterosclerotice a fost crescută, ceea ce sugerează că celulele endoteliale AR contribuie în mod important la accelerarea aterosclerozei în diabet. [16]

Este important de menționat că un studiu anterior a sugerat că inhibitorii diferiți ai AR (ARI; tolrestat și sorbinil) și ablația genetică a AR la șoarecii diabetici apoE nul au crescut formarea precoce a leziunilor ca urmare a nivelurilor crescute de aldehide toxice în particulele lipidice. [17] Diferențele dintre modelele de șoarece, în special supraexprimarea genetică a AR la om

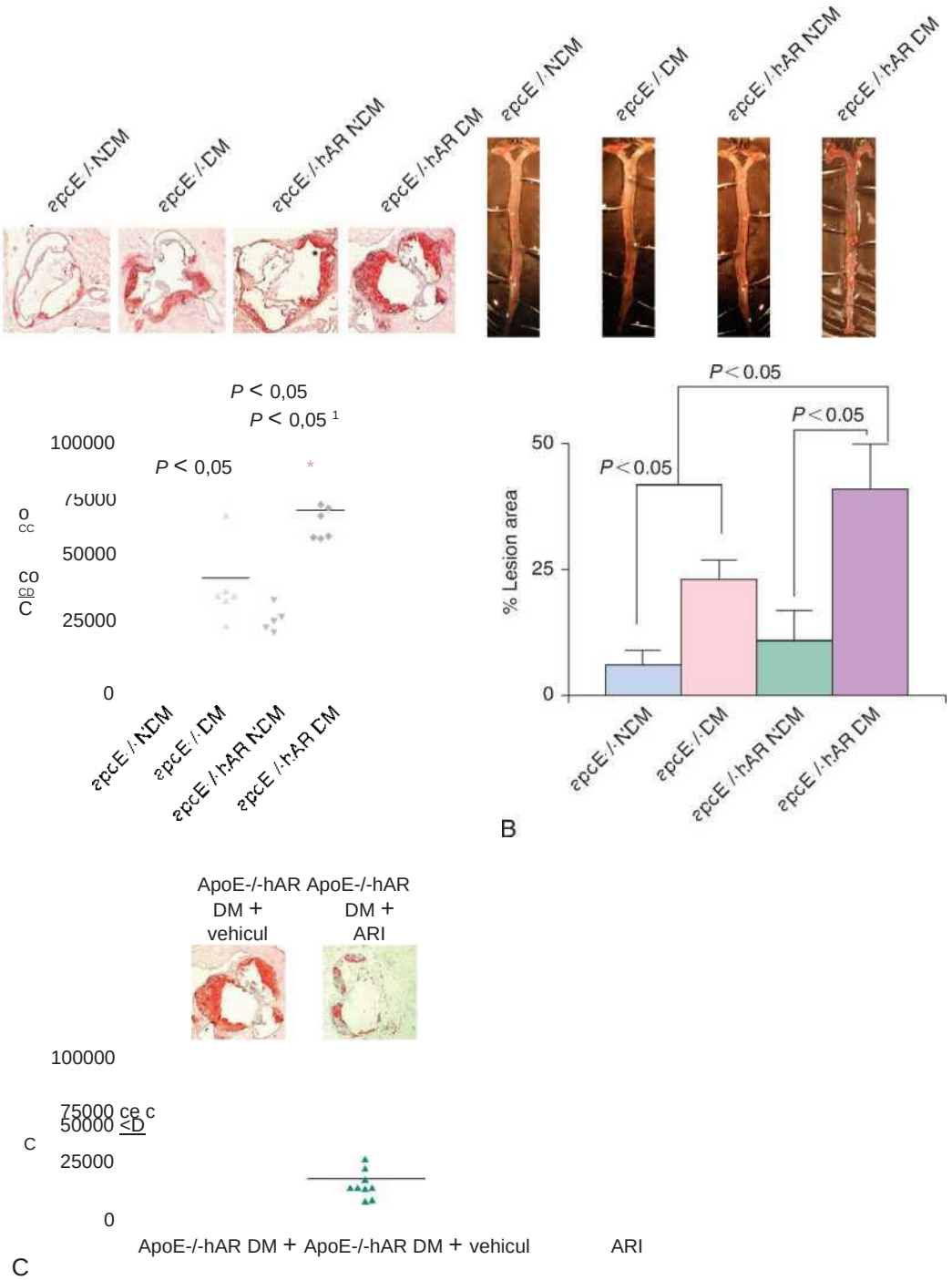


FIGURA 9-1 Impactul exprimării diabetului zaharat și aldoz reductazei (AR) asupra aterosclerozei la 14 săptămâni după inducerea diabetului. Sunt prezentate imagini reprezentative ale secțiunilor de rădăcină aortică colorate cu roșu ulei O (A) și suprafața aortică colorată Sudan IV (B). Inimile au fost extrase de la șoareci nediabetici și diabetici apoE — / — (n = 10 și, respectiv 9), șoareci nediabetici și diabetici apoE — / — hAR+ (n = 10 în fiecare grup) și șoareci diabetici apoE — / — hAR + șoareci tratați cu și fără inhibitor de aldoză reductază (ARI) și, respectiv, (n10) 10 (n10) , respectiv meanC10 au fost determinate zonele de leziuni aterosclerotice. *(Retipărit din Vedantham S, et al., 2012. [16])*

nivelurile relevante sau ștergerea genetică completă, precum și potențialele efecte distincte în afara țintă ale diferitelor IRA pot sta la baza acestor constatări. La pacienții umani cu diabet și neuropatie, totuși, 1 an de tratament cu ARI zopolrestat a dus la îmbunătățirea funcției cardiace, nu la agravarea funcției, măsurată prin ecocardiografie. [18]

În schimb, pacienții diabetici tratați cu vehicul au continuat să prezinte o reducere a funcției cardiace. Acest studiu, care nu a abordat în mod direct ateroscleroza diabetică, a sugerat totuși că inhibarea farmacologică a AR de către zopolrestat nu a agravat complicațiile cardiovasculare ale diabetului. Prin urmare, este posibil ca IRA mai puternice cu

mai puține efecte off-țintă pot fi promițătoare pentru tratamentul aterosclerozei în diabet.

În cele din urmă, este important de menționat că stresul oxidativ crescut poate rezulta din hiperactivitatea căii poliolului. [19] NADPH este un cofactor al producției de glutation; consumul de glutation prin acțiunea căii poliolilor poate duce la o disponibilitate redusă a acestui mecanism antioxidant. [20] Aceste considerații sunt în concordanță cu observațiile din modelele de șoarece și macrofagele umane conform cărora activitatea AR crește stresul oxidativ la expunerea ridicată la glucoză și oxLDL.

Calea hexozaminei

Atunci când nivelurile în exces de glucoză sunt transferate în calea biosintetică a minei hexosa (HBP), apar produse care s-a dovedit că provoacă stres în reticulul endoplasmatic și că modifică activitatea transcripțională a moleculelor cheie implicate în ateroscleroză. În această cale, fructoza-6-fosfatul este convertit în glucozamin-6-fosfat și uridin difosfat (UDP)-N-acetil glucozamină prin acțiunile enzimei limitatoare de viteză a căii hexozaminei, L − glutamină : D − fructoză − 6 − fosfat amidotransferaza (GFAT). [21]

Exemple de modul în care HBP poate contribui la condițiile care exacerba ateroscleroza în diabet includ următoarele. În primul rând, într-o manieră dependentă de producția de superoxid mitocondrial, hiperglicemia crește biosinteza minei hexosa și O-glicozilarea factorului de transcripție Sp1 în celulele endoteliale aortice bovine. Consecințele modificării crescute a Sp1 includ exprimarea crescută a inhibitorului activator de plasminogen de tip 1 (PAI-1) și factorul de creștere transformator beta 1 (TGF- β1). [22] În al doilea rând, constatări similare cu efectele glucozei ridicate și ale HBP asupra expresiei PAI-1 au fost, de asemenea, prezentate în țesutul adipos. [23] În al treilea rând, în celulele endoteliale aortice bovine, activitatea endotelială de oxid nitric sintaza (eNOS) a fost inhibată de creșterile mediate de HBP ale modificării N-acetilglucozaminei O-legate a eNOS și de o scădere a fosforilării serinei O-legate la reziduul 1177. [24] În aortele șoarecilor diabetici, au fost observate modificări similare în activitatea eNOS și aceste modificări post-translaționale. Deoarece în diabet se observă o activitate redusă a eNOS și este legată de funcția dis endotelială, reducerile mediate de HBP ale activității eNOS stimulate de hiperglicemie pot contribui la disfuncția celulelor endoteliale , care prevestește o ateroscleroză accelerată.

Protein kinaza C

Hiperglicemia stimulează generarea de diacilglicerol (DAG), care este un activator al cel puțin anumitor izoforme ale proteinei kinazei C (PKC). [25] Familia de enzime PKC este formată din cel puțin 12 membri. [26] PKC-urile sunt implicate într-o gamă diversă de funcții celulare, dintre care multe pot fi considerate a juca roluri în ateroscleroza diabetică, cum ar fi proliferarea celulară, transducția semnalului, soarta celulară și modularea factorului de transcripție (de exemplu, Egr1, NF- κ B și Sp1), expresia citokinelor și stresul oxidativ în celule, cum ar fi celulele musculare, endofazele și macrofaticele, celulele netede și monofazele musculare. dintre care contribuie la mecanismele de ateroscleroză. [27]

În ateroscleroză, izoformele PKC au fost implicate în patogeneza acestei tulburări. În primul rând, lucrările lui Harja și colegii săi au arătat că ștergerea globală a izoformei PKC β a dus la o reducere semnificativă a aterosclerozei la șoarecii apoE nul, chiar și fără diabet. [28] În paralel, acești cercetători au arătat că un mecanism principal prin care ștergerea acestei izoforme PKC a fost protectoare a fost reducerea expresia vasculară a factorului cheie de transcripție, Egr1. Egr1, anterior demonstrat că influențează genele proinflamatorii și protrombotice în ateroscleroză, este reglată de PKC β . Mai mult, tratamentul șoarecilor apoE nul cu inhibitorul PKC β LY333531 (sau ruboxistaurin) a dus la scăderea aterosclerozei. Această lucrare, deși nu este efectuată la animalele diabetice, poate sugera totuși că această izoformă PKC poate juca roluri cheie în roza aterosclei diabetică. Susține această concluzie raportul care arată că administrarea de ruboxistaurină la pacienții cu diabet de tip 2 a îmbunătățit dilatarea mediată de fluxul arterei brahiale în comparație cu tratamentul cu vehicul. [29] În plus față de PKC β , au fost sugerate posibile roluri protectoare pentru PKC δ în ateroscleroză, în special în supraviețuirea celulelor musculare netede. Într-un model de ateroscleroză a grefei venoase la șoarecii nediabetici, ștergerea PKC 5 a dus la o ateroscleroză mai severă. [30] Ca și în cazul PKC β , studii suplimentare sunt esențiale pentru a determina - potențialele implicații în diabet.

Alte studii au sugerat că căile avansate ale produsului final de glicare (AGE) pot contribui la activarea izoformelor PKC - de exemplu, studii raportate în celulele endoteliale retiniene bovine. [31]

Stresul oxidativ

Studiile care testează probe prelevate de la oameni și animale cu diabet au arătat niveluri crescute de markeri ai stresului oxidativ, cum ar fi F2-izoprostanii și 8-hidroxideoxiguanozina din plasmă și urinare. [32, 33] Astfel de markeri ai stresului oxidativ crescut au fost legați de complicații diabetice, iar în inelele aortice extrase de la animalele cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2, stresul oxidativ pare să contribuie la disfuncția endotelială. [34] Dincolo de disfuncția endotelială, roluri specifice pentru stresul oxidativ în diabet au fost sugerate de experimente în care ștergerea heterozigotă a genei acidului lipoic sintaza la șoarecii diabetici apoE nul induși de streptozotocină a dus la creșteri marcate ale aterosclerozei în comparație cu șoarecii diabetici care exprimă sintaza acidului lipoic. [35] În leziunile aterosclerotice ale șoarecilor cu deleție heterozigotă a sintetazei acidului lipoic, s-au observat mai multe macrofage și grade mai mari de apoptoză celulară. În plus, au fost observați stresul oxidativ și markeri ai inflamației, cum ar fi interleukina 6 (IL-6). Aceste studii au sugerat în mod direct că stresul oxidativ a fost un mecanism important care contribuie la ateroscleroza accelerată asociată diabetului.

Deși terapiile cu antioxidanți din clinică au fost în general dezamăgitoare, de exemplu, un studiu pe scară largă privind utilizarea vitaminei E (400 UI/zi) la pacienții cu risc crescut de boli cardiovasculare (cum ar fi pacienții cu diabet), s-a sugerat că potența și timpul de înjumătățire al antioxidanților disponibili ar putea să nu fie în concordanță cu potențialul de protecție de lungă durată împotriva disfuncției vasculare diabetice. [36] Mai mult, alții au sugerat că poate fi util tratamentul celor mai expuși pacienți în ceea ce privește stresul oxidativ exagerat, cum ar fi cei care poartă genotipul haptoglobinei (Hp) 2-2. [37] Având în vedere multiplele avertismente potențiale cu privire la antioxidantul specific, doza, programul și populațiile vulnerabile în a obține cea mai mare eficacitate din această clasă de molecule, nu este surprinzător că sursele specifice de stres oxidativ în diabet zaharat reprezintă un subiect de investigație intensă.

În diabet, două surse majore de stres oxidativ au fost sugerate de sistemele model experimentale. În primul caz, s-a propus că în celulele endoteliale, precum și în alte tipuri de celule, hiperglicemia are ca rezultat supraproducția de

speciile reactive de oxigen mitocondriale (ROS) și că astfel de creșteri ale ROS transmit multe consecințe adverse în sistemul vascular, cum ar fi activarea PARP (polimerazei [ADP-riboză]) și reglarea endotelială a unei serii de molecule protrombotice și proinflamatorii. [38, 39] În acest context, s-a sugerat că o astfel de supraproducție de ROS mitocondriale ar putea de fapt să stea la baza activității crescute a altor căi implicate în boala cardiovasculară diabetică, cum ar fi activarea căii HBP (discutate mai devreme) și PKC și glicația și activarea receptorului pentru AGE (RAGE) (vezi mai târziu). Deși eforturile anterioare s-au concentrat pe utilizarea benfotiaminei ca mijloc de reducere a consecințelor producției excesive de ROS mitocondriale determinate de glucoză ridicată, [40] publicații mai recente sugerează că antioxidanții țintiți mitocondrial sunt în curs de dezvoltare pentru a aborda problema disponibilității și sustenabilității în medii fiziopatologice caracterizate de niveluri dăunătoare de stres oxidativ. [41]

În plus față de sursele mitocondriale crescute de ROS în hiperglicemie și diabet, ROS derivate din NADPH oxidază au fost studiate pe larg. [42] Există mai multe forme de Nox și, printre aceste membri ai familiei de domenii cu șase transmembranare, conservate sunt situsuri de legare pentru NADPH, flavin adenin dinucleotide (FAD) și doi hemi. [43] Izoformele Nox pot fi activate de hiperglicemie, precum și de căile AGE și RAGE. [44] Prin urmare, mecanismele multiple de transmitere a combustibilului inițiate de niveluri ridicate de glucoză pot genera și susține producția de ROS de către această familie de molecule pro-oxidante.

Folosind animale specifice modificate cu Nox, s-a demonstrat că ștergerea subunității p47phox a complexului Nox1 și Nox2 la șoarecii apoE nul (fără diabet) a dus la scăderea aterosclerozei într-o manieră independentă de dietă sau nivelurile de lipide serice. Producția de superoxid în peretele vasului a fost redusă prin această abordare genetică și proliferarea mușchilor netezi a fost de asemenea suprimată. [45] Șoarecii cu deficit atât în Nox1, cât și în apoE au demonstrat o aterogeneză redusă în paralel cu scăderea infiltrației macrofagelor în leziuni. [46] Descoperiri similare au fost observate la șoareci nul Nox2 nediabetici în fundal nul apoE hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi. Scăderea producției de ROS aortice a fost observată la aceste animale în comparație cu șoarecii nul apoE care exprimă Nox2 . [47] Astfel de descoperiri pot avea implicații pentru patogeneza aterosclerozei accelerate de diabet, deși acest lucru nu a fost dovedit oficial.

Alte studii în concordanță cu un rol cheie pentru stresul oxidativ în ateroscleroză (nediabetică) au fost efectuate la șoareci cu receptori LDL diabetici lipsiți de glutation peroxidază. La aceste animale, a rezultat creșterea aterosclerozei și a inflamației. [48] De notat, la șoarecii tg hAR în fondul nul al receptorului LDL cu diabet de tip 1 indus de streptozotocină, nivelurile de glutation peroxidază în aortă au fost semnificativ mai mici decât cele observate la șoarecii diabetici cu receptor LDL nul care nu exprimă hAR. [14] Luate împreună, aceste date indică faptul că pierderea enzimelor de protecție antioxidante cheie în ateroscleroză este dăunătoare.

Studiile de asociere în aortele umane au sugerat că exprimarea crescută a Nox4 a fost scăzută în regiunile aortei cu celule musculare netede de-diferențiate. În schimb, expresia puternică a Nox4 a fost observată în celulele musculare netede din aorta care au păstrat fenotipul contractil. [49] Este important de remarcat faptul că diferite clase de compuși sunt în curs de dezvoltare pentru inhibarea specifică a izoformelor Nox. Aceste progrese ar putea trebui privite cu prudență, deoarece este posibil ca izoforma
specificitatea inhibitorilor poate să nu fie fezabilă și, în plus, producția de ROS are efecte benefice in vivo, cum ar fi răspunsurile la provocările infecțioase. [50] În acest context, inhibarea largă a izoformelor Nox poate fi însoțită de efecte secundare. Prin urmare, o strategie atentă și specifică izoformei și celulei poate fi cea mai benefică. Până când s-a efectuat deleția specifică celulei a diferitelor izoforme Nox la șoarecii diabetici cu ateroscleroză sau supuși provocării infecțiilor, aplicabilitatea largă a unor astfel de inhibitori în bolile cronice precum diabetul este un concept netestat.

Glicație: mecanisme dependente de receptor și independente în ateroscleroza diabetică

În plus față de multiplele consecințe directe ale nivelurilor ridicate de glucoză, consecințele „indirecte” ale acestei stări metabolice includ glicarea neenzimatică și oxidarea proteinelor și lipidelor pentru a forma AGE. [51] „Intermediarii” critici în aceste căi de formare a AGE sunt compușii dicarbonil, cum ar fi metilglioxal (MG), glioxal și 3-deoxiglucona (3-DG) (Fig. 9-2). Există multiple mecanisme implicate în formarea AGE-urilor: (1) reacții între grupul aldehidic al zaharurilor reducătoare cu proteine sau lipide, formând bazele Schiff și produsele Amadori; (2) flux de glucoză prin calea poliolului; și (3) etapele de oxidare a lipidelor și a zahărului. [52] Acești produse intermediare dicarbonil pot suferi rearanjamente suplimentare pentru a genera AGE. AGE-urile sunt un grup eterogen de compuși și includ AGE-urile fluorescente „maronii” foarte reticulate, cum ar fi pentozidina și liniile încrucișate; AGE-urile de reticulare nefluorescente cum ar fi arginină-lizină imidazol; și formele de non-reticulare ale AGE, cum ar fi carboximetil lizină (CML)-AGE. [53]

AGE se formează, de asemenea, în setari distincte care pot exacerba complicațiile AGE în țesuturile diabetice. De exemplu, îmbătrânirea naturală poate duce la formarea AGE, în special pe proteinele cu viață lungă a căror expunere chiar și la niveluri normale de glucoză poate duce treptat la formarea AGE. Hipoxia și ischemia/reperfuzia (I/R) pot genera AGE, crescând astfel deteriorarea AGE în situații precum infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral sau boala vasculară periferică severă. [54] Insuficiența renală este o situație în care formarea AGE este foarte accelerată; la pacienții cu diabet zaharat și nefropatie severă, formarea accelerată a AGE-urilor deasupra glicației bazale asociate diabetului zaharat poate crește foarte mult producția și acumularea acestor specii dăunătoare. [55] În alte situații, s-a demonstrat că acțiunile enzimei mye loperoxidază generează CML-AGE-uri. [56] Prin urmare, în mediile infecțioase sau inflamate, acțiunea mieloperoxidazei celulelor inflamatorii în generarea de AGE poate duce la un stres suplimentar tisular, prin urmare, probabil, afectând mecanismele eficiente de vindecare a rănilor.

S-a postulat că AGE derivate din alimente se pot forma în condiții de gătit la temperaturi ridicate. [57] Alte forme de expunere la AGE au fost sugerate în poluanții mediului, cum ar fi particulele de cenușă zburătoare. [58] Luate împreună, deși AGE-urile se pot forma în condiții dincolo de hiperglicemie, este de imaginat că formarea AGE în condiții asociate, cum ar fi cele delimitate anterior, poate, de fapt, să exacerbeze căile dăunătoare AGE în țesuturile diabetice.

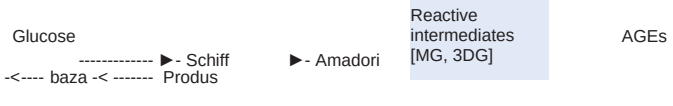


FIGURA 9-2 Mecanisme de generare a AGE indusă de hiperglicemie.

Este de remarcat faptul că un mecanism principal de detoxifiere pentru o clasă de precursori toxici ai AGE, dicarbonilul MG, este sistemul enzimatic glioxalază sau Glo1. Glo1 blochează formarea MG în AGE, ducând la producerea de lactat. [59] Glo1 este o enzimă dependentă de glutation. La șoarecii cu deficiență de RAGE, nivelurile de ARNm și proteine Glo1 sunt semnificativ mai mari în rinichi în comparație cu cele găsite la șoarecii diabetici de tip sălbatic care exprimă RAGE. [60] Acest lucru poate rezulta, parțial, din cauza (1) scăderii generării de ROS dependente de RAGE (care epuizează glutationul) și (2) reglării transcripționale dependente de RAGE a Glo1 (Fig. 9-3).

Căi independente de receptor

Una dintre consecințele semnificative ale AGE-urilor de reticulare, în special, este formarea de legături intermoleculare între elementele matricei extracelulare (ECM). Există multiple consecințe potențiale ale unei astfel de formări de AGE în sistemul vascular, cum ar fi rigiditatea arterială și captarea moleculelor în țesuturile vasculare. Captarea lipoproteinelor oxidate, de exemplu, poate contribui la mecanismele de aterogeneză timpurie în macrovasele diabetice. [61] Noi și alții am arătat că oxLDL conține grade semnificative de AGE. [62] Mai mult, modificarea indusă de AGE a ECM în microvasele sau macrovasele poate duce la creșterea permeabilității vasculare, facilitând astfel mișcarea celulelor inflamatorii sau a altor celule în peretele vasului perturbat. [63]

Căi dependente de receptor

Având în vedere natura eterogenă a AGE-urilor, nu este surprinzător că au fost identificați mai mulți „receptori” AGE diferiți, cum ar fi AGE-R1 (un receptor AGE antiinflamator), [64] membri ai familiilor de receptori scavenger, cum ar fi CD36, [65] și receptorul de captare a macrofagelor. [66] Printre receptorii AGE, receptorul pentru AGE (RAGE) este un receptor de transducție a semnalului bine caracterizat al superfamiliei imunoglobulinelor. [67] RAGE leagă AGE-uri cum ar fi CML-AGE și posibil AGE-uri hidroimidazolone. [68] Foarte probabil, AGE-urile distincte se pot lega și de RAGE.

RAGE este caracterizat prin prezența a trei domenii extracelulare conduse de un domeniu Ig de tip V *N -terminal.* Aceasta este urmată de două domenii distincte de Ig de tip C. [69] Un număr de publicații recente au implicat domeniul V-C1 ca o unitate principală pentru legarea ligandului. [70] Două lucrări recente care raportează asupra structurii RAGE extracelular au indicat că acesta este compus dintr-un plasture hidrofob mare și un plasture negativ mare; aceste regiuni modulează modelele profilurilor de legare a ligandului RAGE la această regiune. [71] , [72]

Pe lângă AGE, RAGE leagă și liganzi diferiți. RAGE este un receptor de transducție a semnalului pentru cel puțin unii dintre

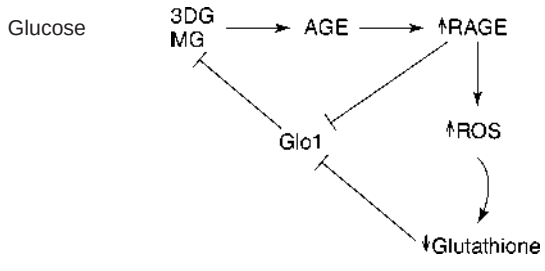


FIGURE 9-3 Methylglyoxal and glyoxalase1: influence of RAGE and ROSs.

membrii familiei S100/calgranulină. [73] Deși RAGE a fost descris pentru prima dată ca un receptor pentru S100A12, lucrări distincte au arătat că S100B, S100P, S100A8/A9, S100A4 și S100A6, ca exemple, se poate lega și semnala prin RAGE. [70] Membrii familiei S100 exercită efecte multiple în țesuturi , inclusiv inducerea și susținerea reacțiilor inflamatorii, iar în tumori, S100s sunt legate de proliferarea celulelor tumorale, migrarea, reglarea în sus a expresiei și activității metaloproteinelor matriceale și reglarea supraviețuirii celulelor. [74] RAGE este, de asemenea, un traductor de semnal pentru caseta de grup 1 cu mobilitate ridicată (HMGB1). [75] HMGB1, la fel ca multe dintre familiile de liganzi RAGE, este, de asemenea, promiscuu și este capabil să se lege nu numai de RAGE, ci și de anumiți membri ai familiei de semnalizare a receptorilor toll. [76] Ca și S100/calgranuline, HMGB1 exercită atât proprietăți proinflamatorii, cât și protumorale. În celulele tumorale, s-a sugerat că HMGB1 mediază, prin RAGE, creșterea autofagiei celulelor tumorale pancreatice și scăderea apoptozei, procese care îmbunătățesc supraviețuirea celulelor tumorale. [77] RAGE este, de asemenea, un receptor pentru peptida amiloid -β și alte forme de polipeptide amiloidogene. [78] Lucrări recente au arătat că RAGE leagă factorul C1q [79] legat de complement și că RAGE este un receptor de semnalizare pentru acidul lizofosfatidic (LPA). [80] Prin urmare, aceste considerații evidențiază complexitatea RAGE; RAGE nu este doar o moleculă „un ligand – o boală”. Mai degrabă, speculăm că liganzii multipli ai RAGE pot converge în setari distincte și, prin urmare, pot contribui, poate în momente diferite, la patogeneza bolilor cronice, cum ar fi scleroza ateroscleroza diabetică. Luate împreună, natura multi-ligand a RAGE plasează această moleculă în mijlocul unor medii celulare în care hiperglicemia, inflamația și propagarea tumorii sunt evenimente cheie. O multitudine de dovezi leagă acești liganzi de diabet și ateroscleroză la oameni și la modelele animale.

În acest context, unul dintre primele teste de RAGE în - ateroscleroza diabetică umană a fost modelul său de expresie în țesuturile afectate. Plăcile aterosclerotice umane supuse - localizării imunohistochimice a RAGE au demonstrat că RAGE a fost exprimat în plăcile aterosclerotice extrase la endarterectomia carotidiană y [81] iar în leziunile arterelor coronare [82] dar în grade mai mari în leziunile prelevate de la - pacienții diabetici comparativ cu pacienții nediabetici. În aceste condiții, expresia RAGE în leziunile diabetice a fost asociată cu grade mai mari de inflamație (număr mai mare de macrofage și celule T), activare crescută a NF- κ B și expresie a COX-2/mPGES-1, expresie și activitate crescută a metaloproteinazei matriceale (MMP), un număr mai mare de celule musculare netede apoptotice ale ligandului S1 și RAGE cu nivel mai mare. Este interesant de observat că expresia RAGE în plăcile carotide diabetice a crescut în paralel cu nivelurile de hemoglobină glicozilată. Într-adevăr, la nivelul genei RAGE *(AGER)* , liganzii RAGE, cum ar fi AGE-urile, contribuie la suprareglarea RAGE în sine, cel puțin parțial prin elementele de legare NF-κB din promotorul RAGE. [83]

RAGE este exprimat în mai multe tipuri de celule legate de ateroscleroză, cum ar fi celulele endoteliale, monocitele și macrofagele , celulele musculare netede și limfocitele T. În aceste tipuri de celule, s-a demonstrat că liganzii RAGE mediază preregularea semnalelor inflamatorii și a factorilor cheie de transcripție, cum ar fi NF- κ B și Egr-1, care s-au dovedit a contribui în mod critic la ateroscleroză, inclusiv în diabet. [84]

Studiile in vivo au folosit o varietate de abordări pentru a testa rolul RAGE în ateroscleroza diabetică pe modele animale. Șoarecii cu deficit de apoE au făcut diabetici de tip 1 cu

streptozotocină au demonstrat o suprafață crescută a plăcii aterosclerotice la sinusul aortic și o inflamație vasculară crescută în comparație cu șoarecii tratați cu vehicul ale căror niveluri de glucoză au fost în limitele normale. Rolul RAGE a fost testat inițial

cu utilizarea RAGE solubil (sRAGE), domeniul de legare a ligandului extracelular al RAGE. Administrarea sRAGE la - șoareci cu apoE nul diabetic a dus la o suprimare dependentă de doză a accelerării precoce a aterosclerozei și, în alte studii, la suprimarea progresiei aterosclerozei diabetice accelerate. [85 , 86] De notat, deși nivelurile de colesterol au fost mai mari la șoarecii tratați cu streptozotocină, administrarea de sRAGE nu a avut niciun efect asupra nivelurilor de colesterol la animalele cu diabet. Mai degrabă, administrarea de sRAGE a redus inflamația în țesutul aortei - chiar și țesutul care nu este afectat direct de leziunile vasculare. Descoperiri similare au fost observate la șoarecii cu diabet de tip 2 (db/db) în fondul nul apoE; administrarea de sRAGE a redus ateroscleroza. [87]

În abordări suplimentare, șoarecii lipsiți la nivel global de RAGE sau șoarecii la care semnalizarea celulelor endoteliale a fost afectată de ștergerea domeniului citoplasmatic RAGE din celulele endoteliale (și alte tipuri de celule în care promotorul pre-proendotelinei-1 ar fi putut fi activ) au demonstrat o reducere semnificativă a aterosclerozei, a colesterolului sau a nivelului de diabet zaharat independent. [62 , 88] Studiile matricei de gene Affymetrix au evidențiat rolurile pentru ramura ROCK1 a căii de semnalizare TGF- β în celulele musculare netede în reglarea migrației și proliferării. [89]

Studii recente au descoperit că domeniul citoplasmatic al RAGE se leagă de molecula familiei forminei diaphanous-1 (mDia1). Forminele sunt o familie de molecule care contribuie la reglarea semnalizării celulare (efectori ai moleculelor Rho GTPază) și la migrarea celulară și citokineza. [90] Studiile efectuate până în prezent în celulele transformate, celulele musculare netede și macrofagele au arătat că semnalizarea dependentă de ligand RAGE în aceste tipuri de celule este blocată în prezența decăderii siRNA a mDia1 sau în celulele nule mDia1. [91 - 93] In vivo, șoarecii nediabetici supuși unei leziuni endoteliale a arterei femurale induse de sârmă de ghidare au prezentat o reglare semnificativă a mDia1,
în special în celulele musculare netede (Fig. 9-4A-I). Mai mult, șoarecii lipsiți de mDia1 au fost protejați de expansiunea neointimă aberantă (Fig. 9-4J). În concordanță cu conceptul că mDia1 a transdus semnalizarea RAGE în celulele musculare netede, vasele lezate nule mDia1 și mușchiul neted aortic izolat au prezentat stres oxidativ redus, semnalizare celulară prin GSK-3 β și migrare celulară în comparație cu omologii de tip sălbatic care exprimă mDia1 (Fig. 9-5). [92] Încurajate de aceste descoperiri, sunt în curs de desfășurare studii pentru a determina impactul mDia1 în ateroscleroza diabetică.

Deși antagoniștii RAGE nu au fost încă testați la oameni cu ateroscleroză diabetică, se acumulează dovezi care leagă RAGE de această tulburare. Polimorfismele cu un singur nucleotide - (SNP) ale RAGE au fost asociate cu ateroscleroza diabetică umană. [94 , 95] Mai multe rapoarte au descris acum relațiile dintre nivelurile de sRAGE și bolile cardiovasculare diabetice la oameni. [96 , 97] Prin urmare, pe lângă potențialul RAGE ca țintă pentru intervenția terapeutică în ateroscleroza diabetică, RAGE poate prezenta, de asemenea, noi oportunități de biomarkeri pentru a urmări prezența și/sau amploarea acestei complicații.

Este important de remarcat faptul că rolurile dependente de RAGE în ateroscleroza diabetică sunt, de asemenea, luate în considerare de mecanisme inflamatorii în plus față de efectul glicației. Având în vedere faptul că liganzii RAGE multipli sunt exprimați în macro -vasele diabetice și că ei converg în mare măsură spre acest receptor specific, este dificil de a discerne cu precizie efectele claselor individuale de liganzi. Prin urmare, țintirea acestei căi pentru traducerea clinică va depinde de identificarea inhibitorilor RAGE . Capitolul 10 prezintă o discuție aprofundată a rolurilor mai largi ale inflamației în ateroscleroza diabetică.

Mecanisme suplimentare ale aterosclerozei diabetice

Studii recente au sugerat că anumite microARN-uri pot contribui la reglarea căilor inflamatorii în celulă

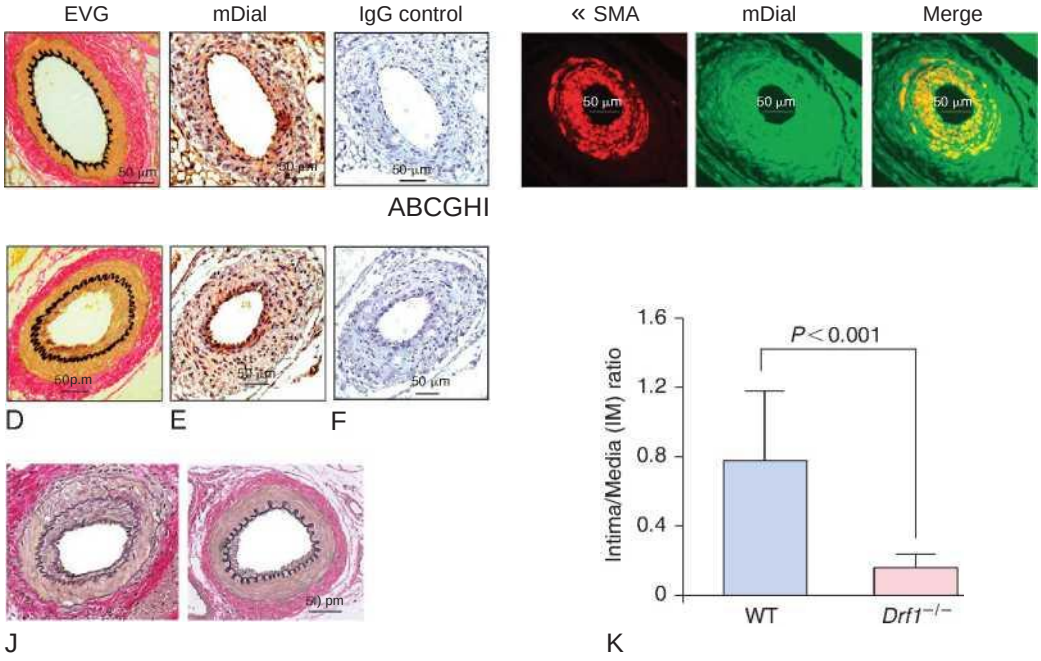


FIGURA 9-4 Expresie și impact crescut ale mDia1 după leziunea denudației endoteliale. Șoarecii de tip sălbatic (WT), *Drf1—/—* și *RAGE—/—* au fost supuși la denudare sau simulare a endoteliului arterei femurale, iar țesuturile au fost analizate la momentele indicate. A și D, Evaluarea expansiunii neointimale prin colorare elastică – van Gieson (E-VG) în ziua 21 după rănire la șoarecii WT (A, sham și D, leziune). B, C, E și F, imunocolorare pentru controlul mDia1 sau izotip IgG la șoarecii WT în ziua 21 după rănire (E și F) sau simulare (B și C). G la J, Studii de colocalizare: secțiunile vaselor lezate au fost colorate pentru mDia1 și α- actina celulelor musculare netede (SMA). Studiile de imunofluorescență au relevat o colocalizare a celor două molecule în neointima în ziua 21. K, Măsurarea raportului Intima/Media (I/M) bazată pe analiza morfometrică a vaselor de WT și șoareci *Drf1—/— potriviți în funcție de vârstă* (n = 11/grup) a fost efectuată la 21 de zile după denudarea arterei femurale indusă de ghidaj. Sunt afișate imagini reprezentative. [92] *P* < 0,001. *(Retipărit din Toure, et al., 2012.)*

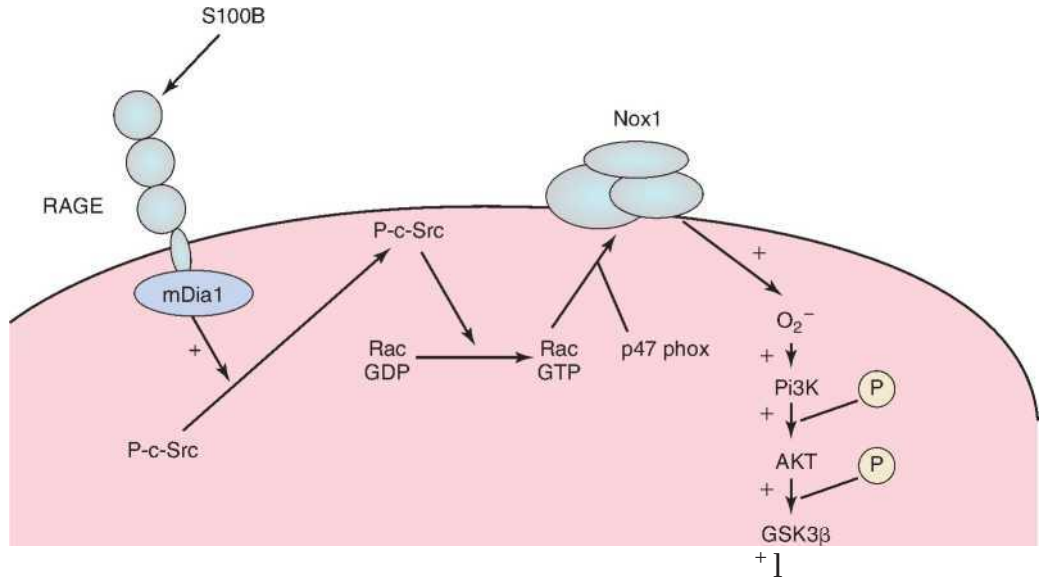


FIGURA 9-5 Mecanismul propus al rolului mDia1 în migrarea SMC de semnalizare redox indusă de RAGE și expansiunea neointimală. Propunem că există un rol critic pentru mDia1 în transducerea efectelor liganzilor RAGE asupra activării Pc-Src, Rac1 și Nox1 în fosforilarea ulterioară a AKT/GSK3 β ser 9, procese esențiale pentru migrarea SMC vasculară indusă de ligand RAGE. [92] *(Retipărit din Toure, et al., 2012.)*

tipuri care mediază ateroscleroza diabetică. [98] De exemplu, miARN (miR)-16 a fost legat de stabilitatea ARN a ciclooxigenazei (COX-2) în monocite, iar ligandul RAGE S100B reglează în jos nivelurile miR-16 din aceste celule. [99] În celulele musculare netede vasculare extrase de la șoarecii db/db diabetici de tip 2, nivelurile de miR-125 au fost mai mari decât cele de la animalele martor nediabetice. În acele celule, niveluri mai mari de miR-125 au fost legate de expresia crescută a genelor proinflamatorii, cum ar fi IL-6 și MCP-1, ambii factori cheie care sunt exprimați timpuriu în leziunile aterosclerotice diabetice la modelele de șoarece. [100] În aceleași celule musculare netede, s-a demonstrat, de asemenea, că nivelurile de miR-200b au fost mai mari la celulele diabetice față de cele nediabetice și că miR-200b a inhibat Zeb1, un factor care reglează negativ genele inflamatorii. [101] Modul în care astfel de diferențe în miRs pot fi direct implicate în ateroscleroza diabetică in vivo va fi un subiect cheie de studiu.

Mecanismele epigenetice bazate pe cromatina au fost implicate în fenomenul „memoriei metabolice". S-a sugerat că memoria metabolică contribuie la așa-numitul „efect moștenire" observat la pacienții diabetici umani. După cum sa discutat mai devreme în acest capitol, acești pacienți moșteniți au continuat să beneficieze de pe urma complicațiilor microvasculare și macrovasculare prin controlul strict anterior al regimurilor de glicemie în comparație cu schemele de tratament standard ale omologilor lor, chiar și la ani de la finalizarea studiului inițial. Se acumulează dovezi pentru a lega metilarea histonelor și modelele de acetilare a histonelor asociate diabetului cu modificările expresiei genelor care pot contribui la boala macrovasculară. [102 , 103] În afecțiunile diabetice, s-a demonstrat că histon-acetiltransferazele (HAT) și histon-deacetilazele (HDAC) joacă roluri în reglarea genelor de stres inflamator și oxidativ și în calea de semnalizare NF- κ B (un alt mecanism care are potențialul de a activa pe scară largă căile proinflamatorii). În cazul metilării, studiile ChIP-on-chip au arătat că atunci când monocitele au fost cultivate în condiții de glucoză ridicată (relevante pentru diabet) comparativ cu glucoză scăzută (nerelevantă pentru diabet), s-au observat modificări semnificative ale semnelor de activare H3K4me-2 și ale semnelor represive H3K9me2, sugerând astfel că expunerea acestor celule inflamatorii la glucoză ridicată ar putea avea o influență foarte semnificativă în programele de exprimare a -diabetului.

Rolurile protectoare pentru SIRT1 (histone deacetilază dependentă de NAD) au fost demonstrate în celulele endoteliale crescute în glucoză ridicată. În celulele endoteliale expuse la glucoză ridicată, s-a constatat că expresia SIRT1 este scăzută. SIRT1 a fost legat mecanic de nivelurile p53; când nivelurile de SIRT1 au fost scăzute în celulele endoteliale de glucoză ridicată, acetilarea p53 a crescut, crescând astfel activitatea acestuia. [104] În acest context, au fost observate dovezi ale senescenței endoteliale induse de glucoză ridicată, dar au fost prevenite prin supraexprimarea SIRT1 sau prin întreruperea p53. Prin urmare, întrucât se crede că disfuncția endotelială stă la baza aterosclerozei diabetice, este foarte plauzibil ca efectele glucozei în celulele endoteliale să cauzeze tulburări profunde în modificările post-translaționale, oferind astfel un mecanism pentru inflamație, stres oxidativ și reglarea în creștere a căilor proaterogenice.

Luate împreună, multiple mecanisme converg în macrovasele diabetice pentru a crea un mediu propice pentru accelerarea -aterosclerozei. Deoarece există o multitudine de dovezi că, în mediile fără boli, căile celulare și metabolice joacă un rol important în repararea vasculară continuă, este logic să luăm în considerare situația din țesuturile diabetice.

Diabetul și regresia afectată a aterosclerozei

Pe măsură ce intervențiile medicale în tratamentul aterosclerozei s-au îmbunătățit, o întrebare critică a fost în ce măsură

pacienții cu diabet prezintă diferențe în răspunsul la tratamente în comparație cu persoanele nediabetice? În studiul COSMOS (Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects), regresia plăcii a fost semnificativ mai mică la pacienții diabetici cu niveluri de hemoglobină glicozilată care depășesc 6,5% în comparație cu pacienții cu un control glicemic mai superior - în ciuda reducerilor echivalente ale nivelului de lipi. [105] Mai mult, analiza datelor de la COSMOS a arătat că nivelurile de bază ale hemoglobinei glicozilate au fost asociate cu modificarea volumului plăcii. Astfel de date sugerează că factorii de risc legați de lipide nu au fost responsabili pentru diferențele dintre răspunsurile plăcii, ci, mai degrabă, că factorii legați de hiperglicemie și consecințele acesteia au fost mai probabil să reflecte beneficiul diminuat observat la pacienții diabetici.

Într-adevăr, experimentele pe modele de șoarece de ateroscleroză au arătat că atunci când șoarecii diabetici și nediabetici au fost supuși la grade echivalente de scădere a lipidelor, animalele diabetice au prezentat o regresie semnificativ mai mică a aterosclerozei stabilite. [106] Când leziunile aterosclerotice ale șoarecilor diabetici după normalizarea nivelurilor de lipide au fost examinate mai îndeaproape, acestea au evidențiat mai multe macrofage pe zonă de leziune, comparativ cu șoarecii nediabetici, sugerând că ieșirea macrofagelor din leziuni a fost redusă. Mai mult stres oxidativ și niveluri mai ridicate de markeri de polarizare macrofagi M1 față de M2 au fost observate în leziunile diabetice versus nondiabetice.

Pe lângă regresia afectată a rozei aterosclelor diabetice, mecanismele potențiale suplimentare legate de leziunile vasculare în diabet includ repararea endotelială afectată. Studii multiple au sugerat că celulele progenitoare endoteliale (EPC) au fost reduse și/sau defecte la oamenii cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2. [107] Descoperiri similare au fost observate la modelele animale diabetice. La șoarecii db/db, s-a demonstrat că EPC-urile au fost mai sensibile la efectele hipoxiei și ale stresului oxidativ decât EPC-urile de control nondiabetice, în paralel cu capacitatea redusă de a promova vascularizarea, diminuarea migrației și expresia redusă a factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) și eNOS. [108] La șoarecii diabetici tratați cu streptozotocină, s-a demonstrat că EPC-urile prezintă o mobilizare și expresie reduse a eNOS, precum și răspunsuri reduse la factorul derivat stromal (SDF) și VEGF. [109]

Luate împreună, dovezile substanțiale susțin că mecanismele potențiale multiple contribuie la accelerarea aterosclerozei diabetice la om. În plus, este important de luat în considerare contribuția mecanismelor de reparare defecte, iar disfuncția progenitoare endotelială poate contribui la regresia afectată a aterosclerozei observată în diabet, în ciuda reducerii nivelurilor de lipide.

În secțiunile care urmează, avem în vedere rolurile rezistenței la insulină și hiperinsulinemiei asupra accelerației aterosclerozei.

REZISTENTA LA INSULINA, HIPERINSULINEMIE SI ATEROSCLEROZA ACCELERATA

Domeniul de aplicare și complexitatea problemei

Rezistența la insulină este o caracteristică definitorie a diabetului de tip 2, dar există într-o colecție de tulburări asociate, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea și dislipidemia, fiecare dintre acestea fiind asociată în mod independent cu boala cardiovasculară. [110] După cum sa discutat mai devreme, o multitudine de dovezi leagă diabetul de tip 2 cu complicațiile cardiovasculare. The San Antonio Heart Study a arătat că rezistența la insulină (așa cum a fost evaluată la pacienți prin evaluarea modelului homeostatic, rezistența la insulină [HOMA-IR]) a prezis - evenimentele viitoare ale bolii cardiovasculare. [111] Prin urmare, eforturile de a înțelege rolul discret al rezistenței la insulină în accelerarea aterosclerozei s-au bazat atât pe date epidemiologice, cât și pe experimentele de cercetare de bază. În secțiunile care urmează, vom detalia studiile care au încercat să stabilească legături potențiale între rezistența la insulină , hiperinsulinemie și ateroscleroză. De remarcat, în literatură, „rezistența la insulină" se poate referi la suprimarea răspunsului la acțiunea insulinei (transducția semnalului) și/sau la efectele hiperinsulinemiei.

Care sunt rolurile rezistenței la insulină și hiperinsulinemiei în ateroscleroză?

O revizuire a componentelor semnalizării insulinei sugerează roluri cheie pentru calea de semnalizare PI3K/Akt ca pas intermediar central care duce la activarea efectorilor din aval. [112] Acești efectori din aval, cum ar fi FoxO fosforilat și GSK-3p , pot modula răspunsul celular la acțiunea insulinei și pot afecta sistemul vascular. [113] Celălalt „braț" al căii de semnalizare a insulinei implică activarea kinazelor MAP; dovezile sugerează că în anumite tipuri de celule rezistența la insulină afectează selectiv brațe distincte ale căilor. [112] Pentru a testa aceste concepte, în special în contextul contribuțiilor specifice celulelor la semnalizarea insulinei și a modului în care aceasta ar putea afecta organismele în general, semnalarea insulinei în ateroscleroză a fost abordată, până în prezent, prin utilizarea knockout-ului țintit pe țesut a receptorului de insulină (IR) la șoareci cu tehnologia Cre-loxP și prin strategii de transplant de măduvă osoasă.

Celulele endoteliale și semnalizarea receptorilor de insulină

În primul rând, luăm în considerare efectele semnalizării insulinei în celulele endotice. Mouse-ul IR floxat a fost unul dintre instrumentele majore utilizate în aceste eforturi. În celulele endoteliale, ștergerea selectivă a IR la șoarecii nul apoE predispuși la ateroscleroză hrăniți cu mâncare normală de rozătoare timp de 24 sau 52 de săptămâni a dus la o creștere semnificativă a aterosclerozei în comparație cu șoarecii nul apoE cu expresie IR în aceste celule. [114] Nu au existat diferențe în nivelurile de glucoză plasmatică, lipide sau insulină sau tensiune arterială la acești șoareci, ceea ce sugerează că consecințele înnăscute, specifice vasului, ale deleției IR în celulele endoteliale au explicat aceste constatări. Perspectivele asupra mecanismelor potențiale ale creșterii aterosclerozei au fost deduse prin fosforilarea redusă a Ser1177 eNOS la șoarecii nul IR cu celule endoteliale, împreună cu aderența crescută a leucocitelor la aceste celule endoteliale prin studii de microcopie intravitale. Expresia crescută a celulelor endoteliale a moleculei de adeziune a celulelor vasculare 1 (VCAM-1) a însoțit ștergerea IR în celulele endoteliale, oferind astfel un mecanism bine stabilit pentru aderarea leucocitelor la structurile vasculare, un eveniment cheie în aterogeneza timpurie.

Deficiența globală de Akt1 la șoarecii apoE nul hrăniți cu o dietă de tip occidental bogată în grăsimi a dus la creșteri foarte semnificative ale aterosclerozei și mai multă vulnerabilitate a plăcii, cu scăderea fosforilării Ser1177 eNOS în leziuni. [115] De remarcat, efectul specific al celulei endoteliale Akt1 in vivo nu a fost deslușit din aceste studii, având în vedere că ștergerea Akt1 a fost de natură globală. Cu toate acestea, celulele endoteliale extrase de la șoareci au prezentat o viabilitate și o pro- liferare reduse. Luate împreună, aceste descoperiri susțin puternic rolurile adaptative cheie pentru semnalizarea IR a

celulelor endoteliale în reglarea activității eNOS și suprimarea inflamației vasculare.

Celulele musculare netede vasculare și semnalizarea receptorilor de insulină

În celulele musculare netede vasculare, se formează heterodimeri ai IR și receptorii factorului de creștere asemănător insulinei (IGF1R). Dovezile experimentale sugerează că componenta IGF1 mediază în principal efectele insulinei în acest tip de celulă. [116] Celulele musculare netede vasculare nule IR au fost incubate cu insulină; aceasta a dus la fosforilarea Akt redusă și fosforilarea ERK1/2 crescută. Răspunsurile funcționale au inclus o creștere a proliferării și migrației, probabil prin acțiunile IGF1R. [117] În lucrările lui Fernandez Hernando la care se face referire mai devreme, celulele musculare netede extrase de la șoarecii nuli Akt au prezentat o proliferare și migrare reduse și grade mai mari de apoptoză - caracteristici care, în funcție de stadiul aterosclerozei (devreme sau târziu), ar putea crește vulnerabilitatea plăcii și ateroscleroza. [115]

Macrofage și semnalizarea receptorilor de insulină

Au fost efectuate, de asemenea, studii care testează rolul macrofagelor IR atât cu șoareci LysM-cre recombinază (care vizează macrofage, neutrofile și, într-o anumită măsură, monocite), cât și cu strategii de transplant de măduvă osoasă . Este interesant de remarcat faptul că, atunci când acești șoareci au fost crescuți cu șoareci IR-floxați în fundal nul apoE și hrăniți cu o dietă bogată în colesterol, care conținea colat, a rezultat o reducere cu 50% a aterosclerozei faciale, fără diferențe în nivelurile de lipide sau glucoză. [118] La macrofagele de la aceste animale, răspunsurile la LPS sau IL-6 au fost scăzute. Aceste date au sugerat că semnalizarea IR a macrofagelor a contribuit la inflamație și rezistență la insulină.

În alte studii pe șoareci apoE nul lipsiți de Akt1, s-au găsit mai multe macrofage apoptotice în leziuni în comparație cu martorii lor care exprimă Akt1, fără nicio diferență aparentă în ateroscleroza la rădăcina aortică. Complexitatea implicațiilor apoptozei macrofagelor în leziunile aterosclerotice se află în contextul în care apoptoza macrofagelor în plăcile aterosclerotice în stadiu avansat ar putea contribui la necroza plăcii. [119] În general, sfera completă de implicații ale - semnalizării IR macrofagilor în ateroscleroză nu a fost încă pe deplin delimitată din următoarele motive legate de designul studiului, până în prezent: gradul de apoptoză macrofagică în leziuni, momentul sacrificării (ateroscleroza timpurie versus tardivă), tipul de dietă care ar putea depinde de gradul macrofagic de răspunsul inflamator. (cum ar fi includerea colatului), fondul genetic al animalelor și designul studiului (transplantarea măduvei osoase versus animale recombinaze LysM-cre). În ultimul caz, întreaga gamă de celule țintă lipsite de IR diferă ușor între cele două strategii. Considerațiile suplimentare includ dacă iradierea letală a fost impusă pentru prima dată animalelor în prima strategie și măsura (necunoscută) în care semnalizarea IR ar putea contribui la supraviețuire și la proprietățile macrofagelor în acel cadru.

Din aceste date putem deduce că semnalizarea IR și rolul său în aterogeneză depind de tipul celulei și de cursul în timp. În cele din urmă, abordăm un studiu recent care a testat direct rolul hiperinsulinemiei în ateroscleroză.

Efectul hiperinsulinemiei asupra aterosclerozei

După cum sa discutat mai devreme, în experimentele în care rezistența la insulină este evaluată în contextul altor factori diferiți și stimulatori ai aterosclerozei, efectul specific al hiperinsulinemia însăși pe ateroscleroză este dificil de disecat complet. În acest scop, au fost studiati șoarecii apoE nuli cu o singură deleție de alele a IR, iar constatările au fost comparate cu cele de la șoarecii apoE nuli cu ambele alele IR intacte. Nivelurile plasmatice de insulină la primul grup de șoareci au fost cu aproximativ 50% mai mari decât cele din ultimul grup în stare de post și cu 69% mai mari în timpul unui test de toleranță la glucoză (în general, totuși, toleranța la glucoză nu a fost diferită între cele două grupuri de șoareci). Nivelurile peptidei C, sensibilitatea la insulină și semnalizarea insulinei postreceptoare în mușchi, ficat, grăsime și aortă nu au diferit între cele două grupuri de animale, nici nivelurile de lipide plasmatice sau de glucoză. La două cursuri de timp diferite, la acești șoareci hrăniți cu o dietă alimentară normală, zona leziunii aortice prin analiza feței și la rădăcina aortică nu a fost diferită la vârsta de 24 și 52 de săptămâni. În plus, abundența colesterolului în artera falica brahioce nu a diferit între cele două grupuri de șoareci. [120] Aceste date au fost primele care au arătat că nivelurile ridicate de insulină, fără factori asociați concomitenți care ei înșiși sunt factori de risc pentru ateroscleroză, nu au exercitat niciun efect diferențial asupra aterosclerozei. În acel studiu, totuși, este important de menționat că animalele din aceste colonii se aflau în mare parte în fundalul C57BL/6. Autorii au raportat în manuscris că șoarecii de studiu au fost 87,6% în fundalul C57BL/6, așa cum este determinat de o matrice care a genotipizat 377 SNP la aceste animale. Dacă și cum o astfel de considerație ar fi putut afecta concluziile, nu se poate determina din studiul așa cum a fost conceput.

REZUMAT

Creșterea la nivel mondial a diabetului zaharat de tip 1 și 2 sugerează că complicațiile cauzate de bolile cardiovasculare ar putea apărea drept cauze principale de dizabilitate și deces în anii următori. Împreună cu lipsa unor terapii specifice diabetului bazate pe mecanisme pentru combaterea tulburării, abordările actuale se limitează la tratarea tuturor factorilor de confuzie , cum ar fi hipertensiunea, hiperlipidemia și obezitatea. Un număr de studii cheie în diabetul de tip 2 nu au reușit să arate beneficiul neechivoc al controlului strict glicemic în reducerea infarctului miocardic și a decesului din cauza evenimentelor cardiace. În diabetul de tip 1, rezultatele pe termen lung ale DCCT și EDIC au arătat o reducere atât a markerilor surogat ai aterosclerozei, cât și a evenimentelor de infarct miocardic și deces, cu instituirea unor măsuri stricte de control glicemic cu ani înainte de apariția reală a evenimentelor cardiace.

Glucoza și consecințele sale directe și indirecte exercită un impact profund asupra tipurilor de celule foarte implicate în ateroscleroză, cum ar fi celulele endoteliale, celulele musculare netede și macrofagele. De remarcat, mecanismele specifice diabetului zaharat în aceste tipuri de celule distincte pot varia în funcție de cursul timpului - adică mecanismele care stau la baza inițierii precoce a leziunilor pot fi oarecum diferite de mecanismele de progresie a leziunii în stadiu avansat și instabilitatea plăcii (Fig. 9-6). Din această cifră, reiese că au fost identificate mai multe ținte potențiale terapeutice, pe baza rezultatelor multor ani de experimente asupra cauzelor aterosclerozei accelerate diabetice. Propunem că ceea ce este nevoie este o abordare pe mai multe direcții care să includă atât tratamentul factorilor de risc comorbid, cât și terapii bazate pe mecanisme care vizează în mod specific glucoza ridicată și consecințele acesteia . Identificarea momentului optim și a duratei fiecărei strategii terapeutice în ateroscleroza diabetică poate fi cheia succesului optim în tratamentul acestei tulburări.

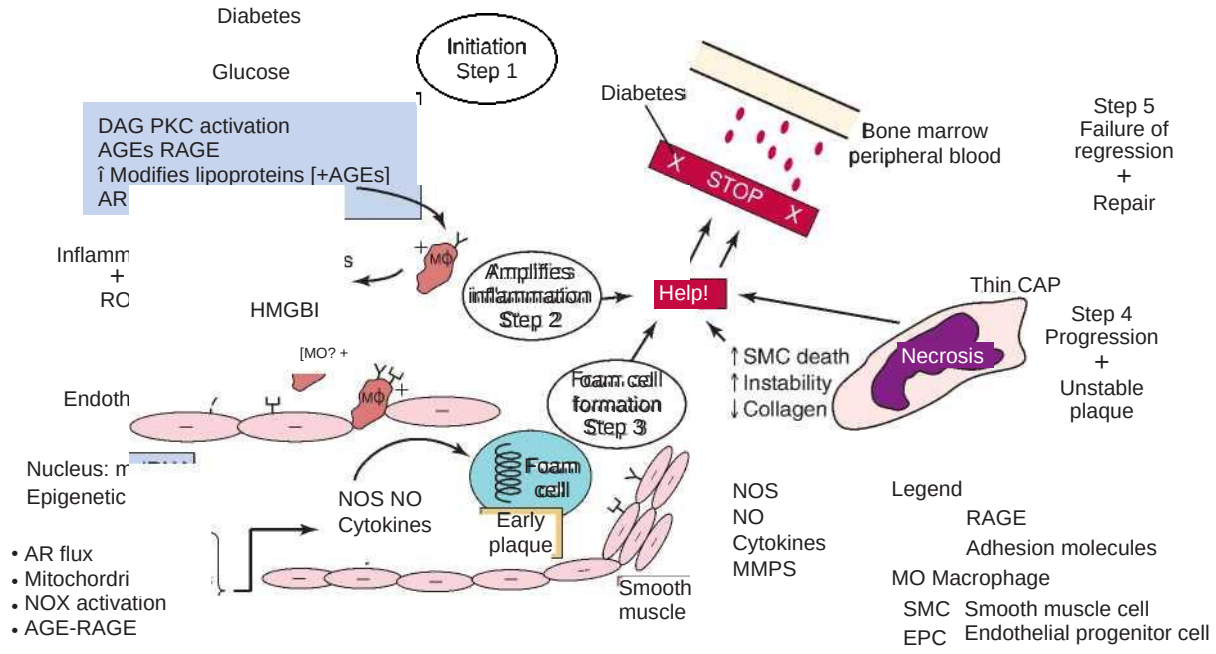


FIGURE 9-6 Mechanisms linked to early initiation versus late progression of diabetic atherosclerotic plaques. Diabetes is characterized by increased levels of glucose. Glucose has multiple consequences, such as increased generation of DAG and activation of PKCs; increased flux via the polyol pathway, which consumes NAD^+, thereby leading to increased fructose, increased AGE precursors, and oxidative stress; increased activation of the hexosamine biosynthetic pathway and concomitant changes in gene expression; increased glycation and post-translational modifications of proteins and lipids that activate RAGE; and increased accumulation of modified lipoproteins, including modification by AGEs *(Initiation, Step 1).* In this highly proinflammatory environment, macrophages are activated; we predict that such activation of macrophages generates even further inflammation and oxidative stress, in part by release of cytokines, S100/calgranulins, and HMGB1 *(Amplifies inflammation, Step 2).* Once activated macrophages traverse the activated endothelial cell surface, upregulation of adhesion molecules and inflammatory species increases foam cell formation and the development of the early foam cell *(Foam cell formation, Step 3).* As smooth muscle cells begin to proliferate and migration, their role is to form stable fibrous caps that protect the plaque from rupture. In latestage lesions, we hypothesize that smooth muscle cells are more prone to cell death; are more unstable, and produce less collagen and more MMPs *(Progression and unstable plaque, Step 4).* Finally, published data support that vascular repair mechanisms and atherosclerosis regression are impaired in diabetes. Such dysfunction of repair mechanisms likely forestalls normal vascular maintenance functions and perpetuating atherosclerosis *(Failure of regression and decreased repair, Step 5).*

Referințe

1. Behn A, Ur E: Epidemia de obezitate și consecințele sale cardiovasculare, *Curr Opin Cardiol* 21:353 – 360, 2006.
2. Grupul de cercetare pentru Controlul și Complicațiile Diabetului (DCCT): Rezultatele studiului de fezabilitate. Grupul de cercetare DCCT, *Diabetes Care* 10:1 – 19, 1987.
3. Grupul de cercetare pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT): efectul tratamentului intensiv al diabetului asupra dezvoltării și progresiei complicațiilor pe termen lung în diabetul zaharat dependent de insulină, *N Engl J Med* 329:977 – 986, 1993.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al: Intensive diabet treatment and cardiovascular disease in type 1 diabetes, *N Engl J Med* 353:2643 – 2653, 2005.
5. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, și colab.: Terapia intensivă a diabetului și grosimea intima-media carotidiană în diabetul zaharat de tip 1, *N Engl J Med* 348:2294 – 2303, 2003.
6. Grupul UKPDS (UKPDS): Control intensiv al glucozei din sânge cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33), *Lancet* 352:837 – 853, 1998.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA și colab.: Urmărirea pe 10 ani a controlului intensiv al glucozei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 359:1577 – 1589, 2008.
8. Grupul de studiu ACCORD: Efectele pe termen lung ale scăderii intensive a glicemiei asupra rezultatelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 364:818 – 828, 2011.
9. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Control intensiv al glicemiei și rezultate vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 358:2560 – 2572, 2008.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 360:129 – 139, 2009.
11. Gaede P, Lung-Anderson H, Parving HH, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabet, *N Engl J Med* 358:580 – 591, 2008.
12. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabet, *N Engl J Med* 348:383 – 393, 2003.
13. Ramasamy R: Aldoza reductază: o nouă strategie pentru intervenții cardioprotective, *Curr Drug Targets* 4:625 – 632, 2003.
14. Vikramadithyan RK, Hu Y, Noh HL și colab.: Expresia aldozei reductazei umane accelerează ateroscleroza diabetică la șoareci transgenici, *J Clin Invest* 115:2434 – 2443, 2005.
15. Gleissner CA, Sanders JM, Nadler J, și colab: Upregulation of aldose reductazei în timpul spum cell for mation as possible link between diabet, hyperlipidemie, and atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1137 – 1143, 2008.
16. Vedantham S, Noh H, Ananthakrishnan R, și colab.: Expresia aldoze reductazei umane accelerează ateroscleroza la șoarecii diabetici cu apolipoproteina E - / - .
17. Srivastava S, Vladykovskaya E, Barski OA și colab.: Aldoza reductază protejează împotriva formării precoce a leziunilor ateroscleroticе la șoareci nul cu apolipoproteina E, *Circ Res* 105:793 – 802, 2009.
18. Johnson BF, Nesto RW, Pfeifer MA și colab.: Anomalii cardiace la pacienții diabetici cu neuropatie: efectul administrării inhibitorului de aldoză reductază, *Diabetes Care* 27:448 – 454, 2004.
19. Vedantham S, Ananthakrishnan R, Schmidt AM, et al: Aldoze reductase, oxidative stress and cardiovascular complications, *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 10:234 – 240, 2012.
20. Hothersall JS, Muirhead RP, Taylaur CE și colab.: Statutul antioxidant într-un model in vitro pentru formarea cataractei lentilelor hiperglicemice: competiție pentru fosfatul dinucleotid de nicotinamidă adenină disponibil între reducerea glutationului și calea poliolului, *Biochem Int* 27:945 – 952, .
21. Robinson KA, Weinstein ML, Lindenmayer GE și colab.: Efectele diabetului și hiperglicemiei asupra căii de sinteză a hexozaminei în mușchiul și ficatul șobolanului, *Diabetes* 44:1438 – 1446, 1995.
22. Du XL, Edelstein D, Rossetti L și colab.: Supraproducția de superoxid mitocondrial indusă de hiperglicemie activează acea cale de hexozamină și induce expresia inhibitorului-1 activator al plasminogenului prin creșterea glicozilării Sp1, *Proc Natl Acad Sci USA* 97:12222 – 12226, 2000.
23. Gabriely I, Yang XM, Cases JA, et al: Hiperglicemia induce expresia genei PAI-1 în țesutul adipos prin activarea căii biosintetice a hexozaminei, *Atherosclerosis* 160:115 – 122, 2002.
24. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, și colab.: Hiperglicemia inhibă activitatea endotelială a oxidului nitric sintazei prin modificarea post-translațională la locul Akt, *J Clin Invest* 108:1341 – 1348, 2001.
25. Hoffmann JM, Ishizuka T, Farese RV: Efectele interdependente ale insulinei și glucozei asupra semnalizării diacilglicerol-protein kinazei C în adipocitele de șobolan și mușchiul solei in vitro și in vivo la șobolani diabetici, *Endocrinology* 128:2937 – 48, 1991.
26. Idris I, Gray S, Donnelly R: Activarea proteinei kinazei C: efecte specifice izoenzimelor asupra metabolismului și complicațiilor cardiovasculare în diabet, *Diabetologia* 44:659 – 673, 2001.
27. Geraldes P, King GL: Activarea izoformelor protein kinazei C și impactul acesteia asupra complicațiilor diabetice, *Circ Res* 106:1319 – 1331, 2010.
28. Harja E, Chang JS, Lu Y și colab.: Soarecii cu deficit de PKCbeta și apolipoproteina E prezintă ateroscleroză scăzută, *FASEB J* 23:1081 – 1091, 2009.
29. Mehta NN, Sheetz M, Price K și colab: Inhibarea selectivă a PKC beta cu ruboxistaurină și funcția endotelială în diabetul zaharat de tip 2, *Cardiovasc Drugs Ther* 23:17 – 24, 2009.
30. Leitges M, Mayr M, Braun U, și colab: Exacerbated vein greft atherosclerosis in protein kinase C delta null mice, *J Clin Invest* 108:1505 – 1512, 2001.
31. Mamputu JC, Renier G: Produșii finali de glicație avansată cresc, printr-o cale dependentă de protein kinaza C, expresia factorului de creștere endotelial vascular în celulele endoteliale retiniene. Efectul inhibitor al gliclazidei, *J Diabetes Complications* 16:284 – 293, 2002.
32. Deveraj S, Hirany SV, Burk RF, et al: Divergence between LDL oxidative susceptibility and urinary F(2) isoprostanes as measurements of oxidative stress in type 2 diabet, *Clin Chem* 47:1974 – 1979, 2001.
33. Wakabyashi Y, Usui Y, Shibauchi Y, et al: Niveluri crescute de 8-hidroxideoxiguanozină în corpul vitros al pacienților cu retinopatie diabetică, *Diabetes Res Clin Pract* 89:e59 – e61, 2010.
34. Huang A, Yang YM, Feher A, et al: Exacerbarea disfuncției endoteliale în timpul progresiei diabetului zaharat: rolul stresului oxidativ, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302:R674 – R681, 2012.
35. Yi X, Xu L, Hiller S și colab.: Expresia redusă a genei acidului alfa lipoic sintetază exacerbează eroscleroza la șoarecii diabetici cu deficiență de apolipoproteină E, *Atherosclerosis* 223:137 – 143, 2012.
36. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al: Suplimentarea cu vitamina E și evenimente cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii rezultatelor cardiace, *N Engl J Med* 342:154 – 160, 2000.
37. Levy Y, Blum S, Levy AP: Antioxidanți în prevenirea aterosclerozei: importanța selecției adecvate a pacienților, *Clin Nutr* 28:581 – 582, 2009.
38. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL și colab.: Normalizarea producției de superoxid mitocondrial blochează trei căi de deteriorare hiperglicemică, *Nature* 404:787 – 790, 2000.
39. Giacco F, Brownlee M: Stresul oxidativ și complicațiile diabetice, *Circ Res* 107:1058 – 1070, 2010.
40. Hammes HP, DuX, Edelstein D și colab.: Benfotiamina blochează trei căi majore de afectare hiperglicemică și previne retinopatia diabetică experimentală, *Nat Med* 9:294 – 299, 2003.
41. Mukhopadhyay P, Horváth B, Zsengell e r Z, și colab: Generarea de specii de oxigen reactive mitocondrial declanșează un răspuns inflamator și leziuni tisulare asociate cu ischemie-reperfuzie hepatică: potențialul terapeutic al antioxidanților vizați mitocondrial, *Free Radic Biol Med* 53:11283 , - 2011322.
42. Sedeek M, Montezano AC, Hebert RL și colab: Stresul oxidativ, izoformele nox și complicațiile diabetului - ținte potențiale pentru terapii noi, *J Cardiovasc Trans Res* 5:509 – 518, 2012.

43. Touyz RM, Briones AM, Sedeek M, et al: Nox isoforms and reactive oxygen species in vascular health, *Mol Interv* 11:27 – 35, 2011.
44. Wautier MP, Chappey O, Corda S și colab.: Activarea NADPH oxidazei de către AGE leagă stresul oxidant de expresia modificată a genei prin RAGE, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E685 – E694, 2001.
45. Barry-Lane PA, Patterson C, Van der Merwe M, et al: p47phox este necesar pentru progresia leziunii ateroscleotice la șoarecii ApoE – / – , *J Clin Invest* 108:1513 – 1522, 2001.
46. Sheehan AL, Carrell S, Johnson B și colab.: Rol pentru Nox1 NADPH oxidaza în ateroscleroză.
47. Judkins C, Diep H, Broughton BRS și colab.: Dovezi directe ale rolului Nox2 în producția de superoxid, biodisponibilitatea redusă a oxidului nitric și formarea precoce a plăcii ateroscleotice la șoareci apoE – / – , *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298:H24 – H32, 2010.
48. Lewis P, Stefanovic N, Pete J și colab.: Lipsa enzimei antioxidante glutation peroxidaza-1 accelerează ateroscleroza la șoarecii diabetici cu apolipoproteina E nul, *Circ* 115:2178 – 2187, 2007.
49. Perrotta I, Sciangula A, Perrotta E, et al: Analiza ultrastructurală și localizarea microscopică electronică a Nox4 în aorta umană sănătoasă și ateroscleotică, *Ultrastruct Pathol* 35:1 – 6, 2011.
50. Rivera J, Sobey CG, Walduck AK și colab.: Izoformele Nox în patofiziologia vasculară: perspective din modelele de șoarece transgenice și knockout, *Redox Rep* 15:50 – 63, 2010.
51. Wells-Knecht KJ, Zyzak DV, Litchfield JE, et al: Mecanism of autooxidative glycosylation: iden tification of glioxal and arabinose as intermediates in the autooxidative modification of proteins by glucose, *Biochemistry* 34:3702 – 3709, 1995.
52. Schalkwijk CG, Miyata T: Glicația non-enzimatică precoce și avansată în complicațiile vasculare diabetice: căutarea medicamentelor, *Aminoacizi* 42:1193 – 1204, 2012.
53. Farboud B, Aotaki-Keen A, Miyata T și colab.: Dezvoltarea unui anticorp policlonal cu specificitate largă de epitop pentru produsele finale de glicare avansată și localizarea acestor epitopi în membrana Bruch a ochiului îmbătrânit, *Mol Vis* 5:11, 1999.
54. Chang JS, Wendt T, Qu W și colab.: Privarea de oxigen declanșează reglarea în creștere a răspunsului de creștere precoce1 de către receptorul pentru produsele finale de glicație avansată, *Circ Res* 102:905 – 913, 2008.
55. Friedlander MA, Witko-Sarsat V, Nguyen AT, și colab: The advanced glycation endproduct pentosidine and monocyte activation in uremia, *Clin Nephrol* 45:379 – 382, 1996.
56. Anderson MM, Requena JR, Crowley JR, și colab.: Sistemul mieloperoxidază al citelor fago umane generează Nepsilon-(carboximetil)lizină pe proteine: un mecanism pentru producerea de produse finale de glicație avansată la locurile de inflamație, *J Clin Invest* 104: 103 – 113, 1999.
57. Negrean M, Stirban A, Stratmann B și colab.: Efectele produselor finale de glicație avansată scăzută și ridicată asupra funcției endoteliale macro și microvasculare și a stresului oxidativ la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Am J Clin Nutr* 85:1236 – 1243, 2007.
58. Gursinsky T, Ruhs S, Friess U, și colab.: particulele de cenușă zburătoare asociate cu poluarea aerului induc mecanisme fibrotice în fibroblastele primare, *Biol Chem* 387:1411 – 1420, 2006.
59. McCann VJ, Davis RE, Welborn TA și colab.: Fenotipurile glioxalazei la pacienții cu diabet zaharat , *AustNZJMed* 11:380 – 382, 1981.
60. Reiniger N, Lau K, McCalla D și colab.: ștergerea receptorului pentru produsele finale de glicație avansată reduce glomerulioscleroza și păstrează funcția renală la șoarecele diabetic OVE26, *Diabet* 59:2043 – 2054, 2010.
61. Schlondorff D: Mecanisme celulare ale leziunii lipidice în glomerulus, *Am J Kidney Dis* 22:72 – 82, 1993.
62. Harja E, Bu DX, Hudson BI și colab.: Stresurile vasculare și inflamatorii mediază ateroscleroza prin RAGE și liganzii săi la șoareci apoE – / – , *J Clin Invest* 118:183 – 194, 2008.
63. Boyd-White J, Williams JC Jr: Efectul reticularii asupra permeabilității matricei. Un model pentru membranele bazale modificate cu AGE, *Diabetes* 45:348 – 353, 1996.
64. Stitt AW, Li YM, Gardiner TA și colab.: Produsele finale de glicație avansată (AGE) co-localizează cu receptorii AGE în vascularizația retiniană a șobolanilor diabetici și perfuzați cu AGE, *Am J Pathol* 150:523 – 531, 1997.
65. Ohgami N, Nagai R, Ikeomoto M, și colab.: CD36, un membru al familiei de receptori scavenger clasa B, ca receptor pentru produsele finale de glicație avansată, *J Biol Chem* 276:3195 – 3202, 2001.
66. Araki N, Higashi T, Mori T și colab: Receptorul de captare a macrofagelor mediază absorbția endocitară și degradarea produselor finale de glicație avansate ale reacției Maillard, *Eur J Biochem* 230:408 – 415, 1995.
67. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, și colab.: Glycation, inflammation and RAGE: a scaffold for the macro-vascular complications of diabet and beyond, *Circ Res* 93:1159 – 1169, 2003.
68. Kislinger T, Fu C, Huber B și colab.: Aductii de N(epsilon)-(carboximetil)lizină ai proteinelor sunt liganzi pentru receptorul pentru produsele finale de glicare avansată care activează căile de semnalizare celulară și modulează expresia genelor, *J Biol Chem* 274:31740 – 31749, 1999.
69. Neeper M, Schmidt AM, Brett J și colab.: Clonarea și expresia unui receptor de suprafață celulară pentru produsele finale de glicozilare avansate ale proteinelor, *J Biol Chem* 267:4998 – 5004, 1992.
70. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW și colab.: Legarea proteinelor S100 la RAGE: o actualizare, *Biochim Biophys Acta* 1793:993 – 1007, 2009.
71. Park H, Adsit FG, Boyington JC: Structura cristalină de 1,5 Å a receptorului uman pentru ectodomenii de produse finale de glicare avansată (RAGE) dezvăluie caracteristici unice care determină legarea ligandului , *J Biol Chem* 285:40762 – 40770, 2010.
72. Koch M, Chitayat S, Dattilo BM, et al: Structural basis for ligand recognition and activation of RAGE, *Structure* 18:1342 – 1352, 2010.
73. Hofmann MA, Drury S, Fu C și colab.: RAGE mediază o nouă axă proinflamatoare: un receptor central de suprafață celulară pentru polipeptidele S100/calgranulină, *Cell* 97:889 – 901, 1999.
74. Hofmann Bowman MA, Schmidt AM: S100/calgranulins EN-RAGEing vasele de sânge: implicații pentru răspunsurile inflamatorii și ateroscleroza, *Am J Cardiovasc Dis* 1:92 – 100, 2011.
75. Taguchi A, Blood DC, del Toro G, și colab.: Blockade of RAGE-amfoterin signaling suppresses tumor and metastases, *Nature* 405:354 – 360, 2000.
76. Rauvala H, Rouhiainen A: Rezultatele fiziologice și patofiziologice ale interacțiunii HMGB1 cu receptorii de suprafață celulară, *Biochim Biophys Acta* 1799:164 – 170, 2010.
77. Kang R, Tang D, Schapiro N și colab.: Receptorul pentru produsele finale de glicație avansată (RAGE) susține autofagia și limitează apoptoza, promovând supraviețuirea celulelor tumorale, *Cell Death Differ* 17:666 – 676, 2010.
78. Yan SD, Chen X, Fu J și colab.: RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer 's disease, *Nature* 382:685 – 691, 1996.
79. Ma W, Rai V, Hudson BI și colab.: RAGE leagă C1q și îmbunătățește fagocitoza mediată de C1q, *Cell Immunol* 274:72 – 82, 2012.
80. Rai V, Touré F, Chitayat S și colab.: Acidul lisofosfatidic vizează căile vasculare și oncogene prin semnalizarea RAGE, *J Exp Med* 209(13):2339 – 2350, 2012.
81. Cipollone F, Iezzi A, Fazia M, et al: Receptorul RAGE ca factor de progresie care amplifica răspunsul inflamator și proteolitic dependent de arahidonat în plăcile ateroscleotice umane: rolul controlului glicemic, *Circulation* 108:1070 – 1077, 2003.
82. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A și colab.: Descoperiri morfologice ale plăcilor coronariene ateroscleotice la diabetici: un studiu postmortem, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1266 – 1271, 2004.
83. LiJ, Schmidt AM: Caracterizarea și analiza funcțională a promotorului RAGE, receptorul pentru produsele finale de glicație avansată, *J Biol Chem* 272:16498 – 16506, 1997.
84. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, et al: Advanced glycation endproducts: sparking the development of diabetic vascular injury, *Circulation* 114:597 – 605, 2006.
85. Bucciarelli L, Wendt T, Qu W și colab.: Blocarea RAGE stabilizează ateroscleroza stabilită la șoareci cu apolipoproteina E-null diabetici, *Circulation* 106:2827 – 2835, 2002.
86. Park L, Raman KG, Lee KJ și colab.: Suprimarea ateroscleroze diabetice accelerate de către receptorul pentru produsele finale de glicație avansată, *Nat Med* 4:1025 – 1031, 1998.
87. Wendt T, Harja E, Bucciarelli L și colab.: RAGE modulează inflamația vasculară și roza aterosclei într-un model murin de diabet de tip 2, *Atherosclerosis* 185:70 – 77, 2006.
88. Soro-Paavonen A, Watson AM, Li J și colab.: Receptor for advanced glycation endproduct deficiency atenuează dezvoltarea ateroscleroze în diabet, *Diabetes* 57:2461 – 2469, 2008.
89. Bu DX, Rai V, Shen X și colab.: Activarea ramului ROCK1 a căii beta factorului de creștere transformator contribuie la accelerarea ateroscleroze dependentă de RAGE la șoarecii diabetici apoE nul, *Circ Res* 106:1040 – 1051, 2010.
90. DeWard AD, Eisenmann KM, Matheson SF, et al: Rolul forminelor în boala umană, *Biochim Biophys Acta* 2010: 226 – 233, 1803.
91. Hudson BI, Kalea AZ, Del Mar Arriero M, et al: Interacțiunea domeniului citoplasmatic RAGE cu diafanul-1 este necesară pentru migrarea celulară stimulată de ligand prin activarea Rac1 și Cdc42, *J Biol Chem* 283:4457 – 4468, 2008.
92. Touré F, Fritz G, Li Q și colab: Formin mDia1 mediază remodelarea vasculară prin integrarea căilor oxidative și de transducție a semnalului, *Circ Res* 110:1279 – 1293, 2012.
93. Xu Y, Toure F, Qu W și colab.: Receptor avansat de produs final de glicare (AGE) pentru semnalizarea AGE (RAGE) și reglarea în sus a Egr-1 în macrofagele hipoxice, *J Biol Chem* 285:23233 – 23240, 2010.
94. Engelen L, Ferreira I, Gaens KH, et al: Asocierea dintre polimorfismul -374 T/A al receptorului pentru gena produselor finale de glicație avansată și tensiunea arterială și rigiditatea arterială este modificată de starea metabolismului glucozei: studiile Hoorn și CoDAM, *J Hypertens* 28:285 – 2903, 2010.
95. Gaens KH, van der Kallen CJ, van Greevenbroek MM, et al: Receptor for advanced glycation endproduct polymorphisms and type 2 diabet: the CODAM study, *Ann NY Acad Sci* 1126:162 – 165, 2008.
96. Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H și colab.: Nivelul seric de RAGE secretorie endogenă este un factor de risc independent pentru progresia ateroscleroze carotide în diabetul de tip 1, *Atherosclerosis* 204:288 – 292, 2009.
97. Yang SJ, Kim S, Hwang SY, și colab: Asociere între nivelurile sRAGE, esRAGE și inflamația vasculară: analiză cu tomografie cu emisie de pozitroni (18)F-fluorodeoxiglucoză, *Ateroscleroza* 220:402 – 406, 2012.
98. Natarajan R, Putta S, Kato M: MicroARNs and diabetic complications, *J Cardiovasc Trans Res* 5:413 – 422, 2012.
99. Shanmugam N, Reddy MA, Natarajan R: Roluri distincte ale proteinei ribonucleare nucleare heterogene K și microARN16 în stabilitatea ARN-ului cicloxigenazei-2 indusă de S100B, un ligand al receptorului pentru produsele finale de glicație avansată, *J Biol Chem* 283:36221 - 362033,.
100. Villeneuve LM, Kato M, Reddy MA și colab.: Nivelurile îmbunătățite de microARN-125b în celulele musculare netede vasculare ale șoarecilor db/db diabetici conduc la creșterea expresiei genelor inflamatorii prin țintirea histonei metiltransferazei Suv39h1, *Diabet* 59:294 – 295, 2010.
101. Reddy MA, Jin W, Villeneuve L și colab.: Rolul proinflamator al MicroRNA 200 în celulele musculare netede vasculare de la șoareci diabetici, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:721 – 729, 2012.
102. Keating ST, El-Osta A: Chromatin modifications associated with diabet, *J Cardiovasc Transl Res* 5:399 – 412, 2012.
103. Villeneuve LM, Natarajan R: Rolul epigeneticii în patologia complicațiilor diabetice, *Am J Physiol Renal Physiol* 299:F14 – F25, 2010.
104. Orimo M, Minamino T, Miyauchi H, et al: Rolul protector al SIRT1 în disfuncția vasculară diabetică, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:889 – 894, 2009.
105. Daida H, Takayama T, Hiro T și colab.: Nivelurile ridicate de HbA1c se corelează cu regresia redusă a plăcii în timpul tratamentului cu statine la pacienții cu boală coronariană stabilă: rezultatele studiului de ateroscleroză coronariană care măsoară efectele rosuvastatinei folosind ultrasunete intravascular la subiecții japonezi (COSMOS), *Cardiovasc Diabetol* , 1201:827.
106. Parathath S, Grauer L, Huang LS și colab: Diabetul afectează în mod negativ macrofagele în timpul progresiei plăcii ateroscleotice la șoareci, *Diabet* 60:1759 – 1769, 2010.
107. Madonna R, De Caterina R: Mecanisme celulare și moleculare ale leziunii vasculare în diabet - Partea II: mecanisme celulare și ținte terapeutice, *Vasc Pharmacol* 54:75 – 79, 2011.
108. Galasso G, Schiekofer S, Sato K și colab.: Angiogeneza afectată la șoarecii cu deficit de glutation peroxidază 1 este asociată cu disfuncția celulelor progenitoare endoteliale, *Circ Res* 98:254 – 261, 2006.
109. Gallagher KA, Liu ZJ, Miao M și colab.: Deficiențele diabetice în mobilizarea și homingul celulelor progenitoare endoteliale mediate de NO sunt inversate de hiperoxie și SDF-1 alfa, *J Clin Invest* 117:1249 – 1259, 2007.
110. DeFronzo RA: rezistența la insulină, diabetul de tip 2, lipotoxicitatea și ateroscleroza: verigile lipsă. The Claude Bernard Lecture, 2009, *Diabetologia* 53:1270 – 1287, 2010.
111. Hanley AJ, Williams K, Stern MP și colab.: Evaluarea modelului de homeostază a rezistenței la insulină în relație cu incidența bolilor cardiovasculare: Studiul San Antonio Heart, *Diabetes Care* 25:1177 – 1184, 2002.
112. Jiang ZY, He Z, King BL și colab.: Caracterizarea căilor multiple de semnalizare ale insulinei în reglarea expresiei factorului de creștere endotelial vascular în celulele vasculare și angiogeneză, *J Biol Chem* 278:31964 - 31971, 2003.
113. Bornfeldt KE, Tabas I: rezistență la insulină, hiperglicemie și ateroscleroză, *Cell Metab* 14:575 – 585, 2011.
114. Rask-Madsen C, Li Q, Freund B și colab: Pierderea semnalizării insulinei în celulele endoteliale vasculare accelerează ateroscleroza la șoarecii cu apolipoproteina E nulă, *Cell Metab* 11:39 – 389, 2010.
115. Fernandez Hernando C, Jozsef L, Jenkins D și colab: Absence of Akt reduce migrarea și supraviețuirea celulelor musculare netede vasculare și induce caracteristici de vulnerabilitate a plăcii și disfuncție cardiacă în timpul ateroscleroze, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:2033 – 2040, 2009.
116. Pfeifle B, Ditschuneit H: Receptorii pentru insulină și factorul de creștere asemănător insulinei în celulele musculare netede arteriale cultivate depind de starea lor de creștere, *J Endocrinol* 96:251 – 257, 1983.
117. Lightell DJ Jr, Moss SC, Woods TC: Pierderea semnalizării canonice a insulinei accelerează proliferarea și migrarea celulelor musculare netede vasculare prin modificări în reglarea p27Kip1, *Endocrinology* 152:651 – 658, 2011.
118. Baumgartl J, Baudler S, Scherner M și colab.: Rezistența la insulină restricționată a celulelor de linie mieloidă protejează șoarecii cu deficit de apolipoproteină E împotriva ateroscleroze, *Cell Metab* 3:247 – 256, 2006.
119. Selmon TA, Nadolski MJ, Liao X și colab.: Lipidele aterogenice și lipoproteinele declanșează apoptoza dependentă de CD36-TLR2 în macrofagele supuse stresului reticulului endoplasmatic, *Cell Metab* 12:467 – 482, 2010.
120. Rask-Madsen C, Buonomo E, Li Q și colab.: Hyperinsulinemia nu modifică dezvoltarea ateroscleroze la șoareci nul de apolipoproteina E, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:1124 – 1131, 2012.

10 Biologia vasculară a aterosclerozei la pacienții cu diabet

Dislipidemie, hipercoagulabilitate, disfuncție endotelială și inflamație

Jorge Plutzky, Barak Zafrir și Jonathan D. Brown

PREZENTARE GENERALĂ, 111
DISLIPIDEMIE DIABETICĂ, 111
DIABETUL: UN PROTROBOTIC STAT, 113
Alterarea funcției trombocitelor, 113
Creșterea factorilor de coagulare, 114
Von Willebrand Factor și Fibrinogen, 115
Modificări la nivelul endogene Anticoagulante, 115
Fibrinoliza afectată, 115
FUNCȚIA ENDOTELIALĂ ȘI DISFUNCȚIE ÎN DIABET, 116
Adeziunea endotelială și Inflamație, 119
forte hemodinamice, 120
INFLAMAȚIA: O UNIFICATORĂ IPOTEZA DIABETULUI ȘI ATEROSCLEROZA?, 120
Monocite și macrofage, 121
limfocite, 122
Muschiul neted vascular, 122
Inflamația ca terapie Țintă la diabetici Ateroscleroza?, 122
REZUMAT, 124
REFERINȚE, 124

PREZENTARE GENERALĂ

Interacțiunea dintre diabet și ateroscleroză este complexă și multifactorială. În ciuda dovezilor fără echivoc pentru creșterea riscului de boli cardiovasculare (BCV) la pacienții cu diabet; o epidemie bine documentată de obezitate și diabet ; eforturi intensive de cercetare care includ progrese științifice preclinice majore folosind abordări „-omice" nepărtinitoare; studii mari asupra rezultatelor cardiovasculare (CV) în diabet; și noile terapii de scădere a glicemiei, mecanismele care leagă diabetul de ateroscleroză rămân tulburi. Într-adevăr, provocările în acest domeniu încep cu probleme simple privind definițiile și se extind rapid în probleme de epistemologie. Diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) și diabetul zaharat de tip 2 (T2DM) diferă - fundamental în cauzele lor fundamentale, dar au un risc crescut de micro-BCV și macro-BCV în comparație cu pacienții nediabetici. Deși aceste boli sunt definite clinic de hiperglicemie, tabloul patologic al T2DM se extinde dincolo de glucoză. Într-adevăr, datele recente din studiile clinice ridică întrebări cu privire la dacă glucoza ar trebui să fie ținta terapeutică principală pentru îmbunătățirea rezultatelor BCV. Astfel de probleme forțează luarea în considerare a altor factori din biologia vasculară a aterosclerozei diabetice care se află în afara axei glucoză-insulină discutate în capitolele 1–3 .

Deși rămâne puțin probabil ca o singură cale să explice modul în care diabetul promovează aterogeneza, ateroscleroza și complicațiile aterotrombotice, au fost descoperiți diferiți mediatori și forțe patogene care ajută la explicarea modului în care starea diabetică și chiar prediabetică modulează biologia vasculară, inclusiv răspunsuri specifice în diferite tipuri de celule (Fig. 10-1). Pe lângă modificările glucozei , diabetul este caracterizat de obicei printr-o dislipidemie care implică trigliceride crescute (TG), niveluri mai scăzute de lipoproteine de înaltă densitate (HDL) și o particulă de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) care este mai aterogenă. [1,3] Ateroscleroza diabetică implică o stare protrombotică, sugerând modificări de bază în sistemul de coagulare și jucătorii săi. Deși toate componentele celulare ale peretelui arterial și sistemul inflamator pare implicat în ateroscleroza diabetică, endoteliul și rolurile sale funcționale au fost implicate în special în istoria naturală a DZ2. Inflamația a apărut ca un potențial motor central în patogeneza diabetului, aterosclerozei și intersecția lor. Amploarea anomaliilor, fie ele moleculare sau clinice, propuse pentru a juca un rol în T2DM și ateroscleroza independent de glucoză este impresionantă și dincolo de scopul oricărui rezumat, mai ales având în vedere evoluția rapidă continuă în acest domeniu. Aici trecem în revistă conceptele cheie cu privire la modul în care dislipidemia, hipercoagulabilitatea, disfuncția endotelială și inflamația modifică răspunsurile celulare care promovează ateroscleroza în cazul diabetului, cu accent pe conceptele emergente, obiectivele noi și relevanța clinică.

DISLIPIDEMIE DIABETICĂ

Diabetul de tip 2 se caracterizează printr-un profil lipidic distinct care implică niveluri de colesterol LDL (LDL-C) care adesea nu sunt deosebit de crescute, valori mai mari ale TG și concentrații mai scăzute de colesterol HDL (HDL-C). [2] De asemenea, asociate cu dislipidemia diabetică sunt niveluri crescute de acizi grași liberi (FFA) circulanți. Adesea, această constelație de anomalii lipidice apare devreme în T2DM, inclusiv în stările prediabetice, atrăgând mai multă atenție asupra dislipidemiei diabetice ca contribuție la patogeneza aterosclerozei diabetice și a complicațiilor acesteia. [4] Intrările multiple par să favorizeze dislipidemia diabetică. Adipozitatea centrală poate promova dislipidemia, inclusiv dezvoltarea unor factori secundari, cum ar fi inflamația crescută în grăsime, sistemic, precum și prin niveluri mai ridicate de FFA. [4] Mia hipertrigliceridelor - diabetului zaharat implică modificări atât în producție, cât și în ardere: secreția hepatică a lipoproteinelor bogate în TG, cum ar fi lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL) și hidroliza alterată a acestora și a altor lipoproteine bogate în TG. [5,6] O altă componentă potențială a hipertrigliceridemiei poate

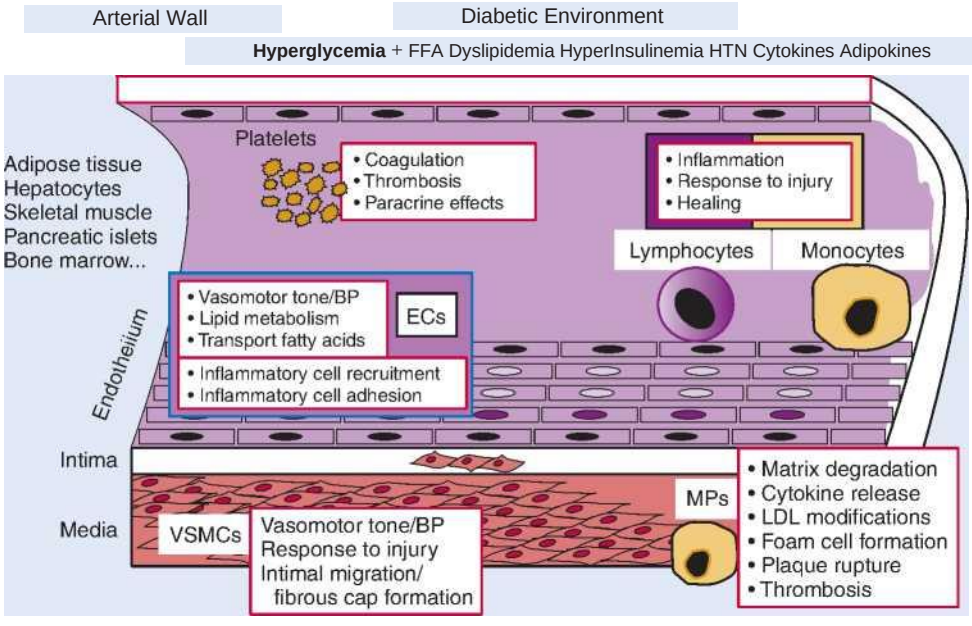


FIGURE 10-1 The arterial wall in diabetes. Although diabetes is defined by hyperglycemia, the key cellular players in the vasculature, such as endothelial cells (ECs) and vascular smooth muscle cells (VSMCs), as well as inflammatory cells including lymphocytes and monocytes and macrophages (MPs) encounter multiple pathogenic inputs in the patient with diabetes, including elevated free fatty acids (FFAs), dyslipidemia, hyperinsulinemia, hypertension (HTN), increased cytokines, and altered adipokine levels. As such, resolving whether diabetic atherosclerosis represents unique pathogenic mechanisms or similar proatherosclerotic responses amplified by these stimuli remains unclear. Central issues related to diabetic atherosclerosis focused on in this chapter are schematized here. The dyslipidemia of diabetes is characterized by elevated triglycerides, decreased high-density lipoprotein (HDL), and low-density lipoproteins (LDLs) that may be smaller, denser, and more pathogenic. Diabetes involves a fundamental shift to a more prothrombotic state, as evident in platelet biology. The endothelium is an integral player in vascular health; endothelial dysfunction often characterizes diabetes and involves both abnormal vasomotor function and also metabolic abnormalities. Inflammatory responses (highlighted in red) appear particularly involved in diabetic atherosclerosis, with inflammatory changes evident in the endothelium and in lymphocytes (T cells, B cells), monocytes, and monocyte-derived macrophages. In addition to these complexities, it is also important to note that atherosclerosis in diabetes is also influenced by "far-field" effects from other organs, including adipocytes and adipose tissue (e.g., adipokines, FFA release), hepatocytes (coagulation factor production, very low-density lipoprotein [VLDL] secretion), skeletal muscle (insulin resistance), pancreatic islets (insulin release), and bone marrow (progenitor cells). BP = Blood pressure.

să fie excursii postprandiale ale nivelurilor de TG, care pot fi mai predictive pentru riscul CV decât nivelurile a jeun obținute de obicei în clinică. [7–9]

Lipoprotein lipaza (LPL), o enzimă cheie implicată în hidroliza acizilor grași din TG și livrarea acestor acizi grași către țesuturi, poate fi defectă în T2DM. Este interesant de observat că hidroliza mediată de LPL a TG s-a dovedit a fi un mecanism pentru generarea de liganzi naturali pentru receptorul nuclear cunoscut sub numele de receptor alfa activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR- α), care, atunci când este activat de liganzi, controlează expresia mai multor gene implicate în metabolismul lipidelor, inflamație și oxidarea acizilor grași. [10–13] Fibrații, agenți de scădere a lipidelor utilizați pentru a trata hipertrigliceridemia, se crede că funcționează ca agoniști PPAR-α . [14,15] De remarcat, alte căi lipolitice endogene, inclusiv lipaza TG a țesutului adipos (ATGL) și lipaza hepatică, precum și sintaza acizilor grași, pot genera liganzi PPAR și în diferite contexte fiziologice. [16–18] Aceste linii de dovezi sugerează că, în diabet, pierderea acțiunii LPL endogene scade activarea casetei de gene reglate PPAR- α , care ar putea duce la scăderea expresiei apolipoproteinei (apo) AI, care este implicată în funcția HDL și creșterea inflamației endoteliale. Este important de remarcat faptul că fibrații, ca agoniști sintetici PPAR- α , pot să nu reproducă fidel răspunsurile celulare la liganzii naturali PPAR- α . De interes, rolul potențial al LPL sa extins pentru a include alte proteine implicate în acțiunea LPL. De exemplu, C-III este un inhibitor endogen al activității LPL. Studii recente implică apo C-III în promovarea răspunsurilor proaterogene, proinflamatorii,
care poate apărea prin diferite mecanisme, inclusiv modularea potențială a răspunsurilor PPAR endogene, așa cum a fost - prezentat anterior, precum și alte mijloace. [19]

Având în vedere că nivelurile de colesterol HDL sunt invers asociate cu riscul de boală coronariană (CHD), un efort semnificativ s-a concentrat asupra mecanismelor care stau la baza HDL scăzut observat în mod obișnuit la pacienții cu diabet. [20] Atât producția anormală de HDL, cât și remodelarea acestei lipide de către enzimele plasmatice pot contribui la nivelul scăzut al colesterolului HDL circulant observat în DZ2. Expresia și activitatea lipazei endoteliale (EL), o fosfolipază care este sintetizată și exprimată pe suprafața endoteliului vascular, cataboliză HDL, ducând la scăderea nivelurilor acestei lipoproteine presupus antiaterogene. Concentrațiile crescute ale proteinei EL sunt corelate semnificativ cu scorul de calcificare a arterei coronare, precum și cu alte caracteristici ale sindromului metabolic, inclusiv circumferința taliei, tensiunea arterială, TG, nivelurile HDL și glicemia la jeun la indivizii cu antecedente familiale de CHD prematură. [21] În plus , s-au observat corelații directe între nivelurile EL și markerii circulanți ai inflamației, inclusiv proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hsCRP), interleukina 6 (IL-6) și molecula de adeziune intercelulară solubilă. Endotoxemia cu doze mici la 20 de subiecți a crescut concentrațiile EL la 12 până la 16 ore după injectare, iar această creștere a EL a fost corelată cu reducerile HDL plasmatice. [22–24] În mod colectiv, aceste date sugerează că inflamația de intensitate scăzută, o caracteristică comună a T2DM, controlează HDL prin efectele asupra EL, oferind un posibil mecanism pentru HDL scăzut în T2DM și riscul CV exagerat asociat cu rezistența la insulină.

stări inclusiv sindromul metabolic și diabetul zaharat. În ciuda asocierii inverse epidemiologice clare dintre HDL și riscul CV, ipoteza că creșterea HDL poate reduce evenimentele CV nu a fost încă dovedită. Eșecul recent al unor studii randomizate mari, controlate cu placebo, concepute pentru a testa această ipoteză, utilizând inhibitori ai proteinei de transfer al esterului de colesteril (CETP) și niacină, care cresc ambele niveluri de colesterol HDL, sugerează că biologia efectelor ateroprotectoare ale HDL este probabil foarte complexă și nu poate fi atribuită exclusiv unui singur parametru, cum ar fi parametrul clinic al colesterolului HDL - măsurarea cantității clinice a colesterolului HDL. [25, 26]

O altă contribuție în dislipidemia diabetică este disre gularea hepatică, ea însăși o consecință a ficatului gras, hiperinsulinemiei și hiperglicemiei. [27] Hiperglicemia în sine poate modifica sistemul atent controlat al metabolismului lipidic, cum ar fi, de exemplu, prin glicarea proteinelor și lipoproteinelor. Pe lângă modificarea funcției normale a acestor entități, descompunerea proteinelor și lipoproteinelor glicate, cunoscute sub denumirea de produse finale de glicație avansată (AGE), activează receptorii specifici pentru AGE (RAGE), rezultând răspunsuri strâns legate de complicațiile aterosclerotice, cum ar fi creșterea metaloproteinazelor matriceale (MMP) care se crede că promovează destabilizarea plăcii. [28–30]

Deși nivelurile totale de LDL-C sunt adesea medii la pacienții cu T2DM, LDL continuă să apară ca un predictor semnificativ al riscului CV la această populație de pacienți. Așa cum se vede de obicei la valori mai mari ale TG, particulele de LDL din T2DM sunt considerate mai patogene ca urmare a faptului că sunt mai mici, mai dense și, prin urmare, mai predispuse la intrare, oxidare și reținere în peretele arterial. [31] Noțiunea că retenția de lipoproteine în spațiul subendotelial poate contribui la ateroscleroză poate fi relevantă în special în diabet. Dovezi ample implică oxidarea LDL ca un jucător major în ateroscleroză. Având în vedere că hiperglicemia și alte aspecte ale diabetului pot promova echilibrul redox alterat și stresul oxidativ crescut, oxidarea LDL crescută în diabet poate fi un factor suplimentar în ateroscleroza diabetică. O nouă direcție intrigantă pentru acest domeniu a fost dovezile că autoanticorpii la LDL oxidat (oxLDL) pot fi implicați în ateroscleroză și calcificarea coronariană, care se pot extinde la diabet, inclusiv T1DM. [32]

Plasând metabolismul lipidic într-un context mai larg, particulele de lipoproteine pot fi reconsiderate ca entități circulante, active biologic, a căror însăși natură și funcție oferă efecte patologice sistemice. Lipoproteinele în diferite forme ies din ficat și interacționează cu sistemul vascular. În tranzitul lor prin circulație, lipoproteinele întâlnesc și alți factori, pe lângă interacțiunile lor cu pereții vaselor, inclusiv celulele circulante și multe alte proteine. În acest sens, o unitate funcțională cu care interacționează lipoproteinele este sistemul de coagulare, incluzând atât proteinele procoagulante și anticoagulante relevante, cât și trombocitele. În concordanță cu acest concept, studiile au raportat o creștere a reactivității trombocitelor și a trombogenității ca răspuns la lipoproteinele bogate în VLDL și TG. Astfel de interacțiuni conectează metabolismul lipidic dereglat în diabet cu o forță puternică în ateroscleroză, puternic sugerată ca fiind alterată în mediul diabetic, și anume sistemul de coagulare.

Această scurtă prezentare generală anterioară subliniază măsura în care patogeneza diabetului zaharat, inclusiv modificările metabolismului lipidelor și colesterolului, sunt influențate de probleme diverse, adesea suprapuse.

DIABETUL: O STARE PROTROBOTICĂ

T2DM se caracterizează printr-o stare protrombotică și hipercoagulabilă care contribuie semnificativ la patogenia și progresia complicațiilor vasculare diabetice . Mulți factori au fost implicați în promovarea stării protrombotice în diabet, inclusiv hiperreactivitatea trombocitelor, coagularea crescută și afectarea fibrinolizei . Deși hiperglicemia în sine poate fi un factor major în aceste căi, după cum s-a menționat, alte componente ale tabloului clinic al diabetului, cum ar fi anomaliile lipidelor, obezitatea și inflamația, precum și mecanismele patogenice mai specifice, cum ar fi stresul oxidativ, pot contribui, de asemenea, la starea protrombotică, procoagulantă întâlnită la cei cu diabet zaharat, inclusiv modificări ale funcției trombocitelor, modificări ale echilibrului fibrinotic și ale factorilor de coagulare. asa cum sunt considerate aici.

Alterarea funcției trombocitelor

Trombocitele pacienților cu T2DM sunt caracterizate prin dereglarea mai multor căi de semnalizare, conducând la trombocite hiperreactive cu aderență, agregare și activare îmbunătățite (Fig. 10-2). Procesele care definesc starea diabetică - hiperglicemia, rezistența la insulină, dislipidemia , inflamația și oxidarea crescută - sunt toate implicate în hiperactivitatea trombocitelor în diabet. Hiperglicemia crește reactivitatea trombocitelor prin modificarea diferitelor căi biochimice, inclusiv activarea proteinei kinazei C (PKC), cu eliberarea și agregarea granulelor trombocite crescute ulterioare. [33, 34] Glucoza are, de asemenea, efecte osmotice directe care pot crește reactivitatea trombocitelor. [35] În plus, prin inducerea glicației neenzimatice a proteinelor pe suprafața trombocitelor, stările hiperglicemice pot scădea fluiditatea membranei, crescând în același timp aderența și activarea. [36] În concordanță cu aceste constatări, s-a demonstrat că hiperglicemia acută crește markerii activării plachetare, cum ar fi P-selectina și ligand CD40, în timp ce controlul glicemic îmbunătățit poate scădea reactivitatea trombocitelor. [37, 38]

Agregarea trombocitară este mediată de receptorii de suprafață plachetar și proteinele adezive, cum ar fi glicoproteinele GPIIb/IIIa, GPIb și P2Y12, fiecare dintre acestea fiind modificată în T2DM. Turnover-ul trombocitelor la pacienții cu diabet apare accelerat. Hiperglicemia crește eliberarea de trombocite reticulate, mai mari și, prin urmare, mai reactive, inclusiv o capacitate mai mare de a forma tromboxan - un vasoconstrictor și proagregant puternic. Trombocitele diabetice pot avea, de asemenea, semnalizare alterată prin calea P2Y12, un jucător cheie în aderență, agregare și activitate procoagulantă. [39] Nivelurile crescute de microparticule circulante, derivate din trombocite și diferite tipuri de celule stimulate, pot sta la baza potențialului procoagulant în diabet. [40] Dimensiunea microparticulelor este mai mare la cei cu T2DM decât la martorii normali, iar creșterea numărului de microparticule a fost asociată cu o incidență crescută a complicațiilor diabetului. [41]

Calciul intracelular este un mecanism central pentru reglarea funcției trombocitelor. Trombocitele la pacienții cu diabet zaharat conțin niveluri mai mici de adenozin monofosfat ciclic (AMPc) și niveluri mai mari de calciu intracelular decât la pacienții normali, ceea ce poate contribui la hiperreactivitate, agregare și activare crescută și stimularea sintezei tromboxanului. [42] Alterarea homeostaziei calciului poate fi parțial atribuită modificărilor activității ATPazelor de calciu,

care sunt foarte sensibile la deteriorarea oxidativă. [43, 44] Recent

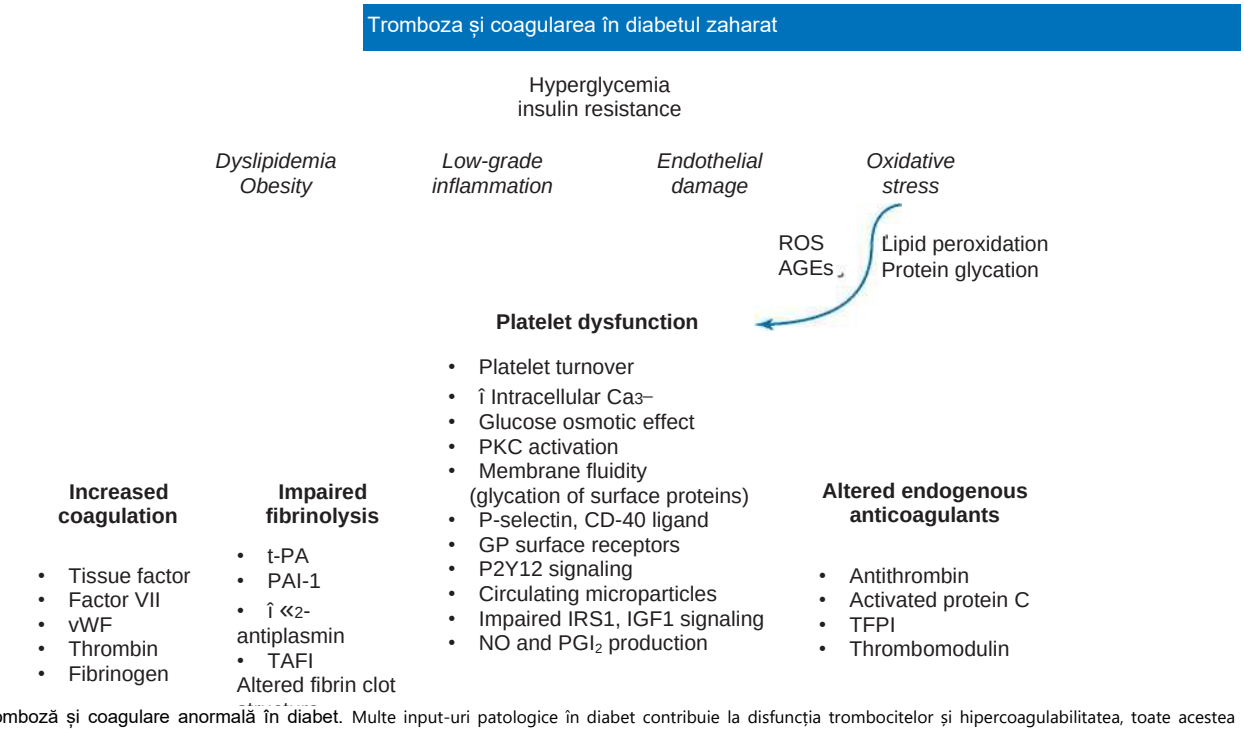


FIGURA 10-2 Tromboză și coagulare anormală în diabet. Multe input-uri patologice în diabet contribuie la disfuncția trombocitelor și hipercoagulabilitatea, toate acestea conducând la un fenotip protrombotic la pacienții cu diabet. Hiperglicemia și rezistența la insulină, o caracteristică fiziopatologică fundamentală a diabetului, provoacă inflamație, dislipidemie, disfuncție endotelială și stres oxidativ. Fiecare dintre acești stimuli activează trombocitele prin creșterea expresiei receptorilor de suprafață pentru agregare, creșterea producției de molecule vasoactive, reducerea biodisponibilității oxidului nitric. Simultan, producția de factori de coagulare de către EC, inclusiv factorul von Willebrand (vWF) și factorul tisular, împreună cu fibrinogenul și factorul VII din alte surse, îmbunătățește coagularea. În cele din urmă, un defect în fibrinoliză endogenă prin creșterea expresiei PAI-1 tPA conspiră pentru a crește tromboza în diabet. AGEs = produse finale de glicație avansată; GP = glicoproteină; IGF-1, factor de creștere asemănător insulinei 1; IRS-1 = receptorul 1 al substratului de insulină; NO = oxid nitric; PAI-1 = inhibitor 1 al activatorului de plasminogen; PGI2 = prostaglandina I2 ; PKC = protein kinaza C; ROS = specii reactive de oxigen; TAFI = inhibitor de fibrinoliză activabil cu trombină ; TFPI = inhibitor al căii factorului tisular; t-PA = activator tisular de plasminogen.

Cercetările sugerează că activitatea proteazelor activate de calciu (calpaine) este crescută în trombocitele de la pacienții diabetici, contribuind la dereglarea semnalizării calciului plachetar și la hiperreactivitatea trombocitelor. [45]

Rezistența la insulină și deficitul de insulină pot modifica reactivitatea trombocitelor. Insulina se opune efectelor agoniștilor plachetari prin activarea unei proteine G inhibitoare de către substratul 1 al receptorului de insulină (IRS-1). În timpul rezistenței la insulină, semnalizarea afectată a receptorului de insulină atenuează antagonismul de activare a trombocitelor mediat de insulină, crescând astfel reactivitatea trombocitelor. Factorul de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1), care este prezent în granulele de trombocite cu receptori IGF-1 prezenți pe suprafața trombocitelor, stimulează fosforilarea tirozinei IRS, potențiind activarea trombocitelor. [46] , [47] Sensibilitatea redusă la insulină în trombocite scade nivelul cAMP și crește nivelul de calciu intracelular, îmbunătățirea plăcii permite degranularea și agregarea. În plus, trombocitele de la pacienții rezistenți la insulină prezintă o sensibilitate redusă la acțiunile oxidului nitric (NO) și prostaciclinei, manifestând, de asemenea, o activitate semnificativ mai scăzută a trombocitelor NO-sintazei. [48]

După cum sa menționat, unele dintre anomaliile sistemice adesea concomitente cu diabetul pot modifica, de asemenea, biologia trombocitelor. Hipertrigliceridemia crește reactivitatea trombocitelor, poate parțial prin apo E. [49] Glicația particulelor de LDL poate duce, de asemenea, la o producție afectată de NO și la creșterea concentrației de calciu intraplachetar, cu creșterea ulterioară a hiperreactivității trombocitelor și la formarea de microparticule la pacienții diabetici. [50] Obezitatea centrală pare să favorizeze disfuncția trombocitară, cu o sensibilitate redusă a trombocitelor la insulină, răspunsuri afectate ale trombocitelor la nitrați și prostaciclină,
număr și volum crescut de trombocite, concentrație crescută de calciu citosol și dovezi pentru creșterea stresului oxidativ. [51] În plus, pierderea în greutate inversează unele dintre aceste modificări, reducând activarea trombocitelor. [52] Creșterea reactivității plachetare a fost legată de creșterea stresului oxidativ găsit în DZ2. [53] , [54] Superoxidul și speciile reactive de oxigen (ROS) pot crește reactivitatea plachetară prin creșterea calciului de activare intraplachetar după activare. [44] În plus, peroxidarea lipidelor și glicarea proteinelor pot afecta activarea trombocitelor. [55] Inflamația poate stimula reactivitatea trombocitelor prin creșterea expresiei mediatorilor activării trombocitelor, cum ar fi ligand CD40, ale cărui niveluri solubile în plasmă sunt crescute în T2DM. CD40L, găsit în trombocitele activate, are proprietăți proinflamatorii. [56]

Creșterea factorilor de coagulare

Sistemul de coagulare implică o cascadă complexă de proteine procoagulante care în cele din urmă au ca rezultat generarea de trombine și conversia fibrinogenului în fibrină și formarea - cheagurilor de fibrină. Activarea crescută a factorilor de coagulare protrombotici a fost raportată în DZ2 (vezi Fig. 10-2). De exemplu, factorul tisular, exprimat de celulele endotice (EC) și celulele musculare netede vasculare (VSMC), este un procoagulant puternic care poate iniția procesul trombotic . La indivizii sănătoși, s-a raportat că sinteza factorului de țesut este inhibată de insulină, trombocitele de la pacienții cu DZD 2 producând mai mult factor de țesut decât trombocitele de la martorii potriviți. [57] Nivelul crescut de factor tisular circulant observat în DZ2 a fost asociat cu hiperglicemie și hiperinsulinemie într-un aditiv.

mod. [58] AGE-urile, discutate mai devreme, pot contribui la activarea factorilor de coagulare de suprafață. [28] AGE-urile și ROS pot promova expresia factorului tisular prin activarea factorilor de transcripție ai factorului nuclear kappa B (NF- κ B).

Pe lângă factorul tisular, multe alte proteine coagulante sunt implicate în starea protrombotică a DZ2. Factorul VII, care a fost asociat cu creșterea evenimentelor cardiace fatale, este crescut în hiperglicemie, rezistență la insulină și DZ2. [59 , 60] Nivelurile de activitate ale factorului VII la pacienții cu diabet s-au dovedit a fi asociate în mod independent cu hipertrigliceridemie. [61] Factorul XIII, activat de trombină, produce legături încrucișate multiple în cheagul de fibrină, crescând rezistența la liză. S-a demonstrat că nivelurile subunității factorului XIII se corelează cu caracteristicile sindromului metabolic și rezistența la insulină. În plus, există unele dovezi pentru asocierea dintre polimorfismele factorului XIII și riscul de boli vasculare trombotice.

Factorul Von Willebrand și fibrinogenul

Factorul Von Willebrand (vWF), care promovează aderența trombocitelor prin legarea de receptorul GPIb al glicoproteinei plachetare și este asociat cu deteriorarea CE, a fost asociat cu ateroscleroză și evenimente CV viitoare. [62] Nivelurile vWF pot fi crescute în rezistența la insulină și T2DM. Creșterea trombinei trombocitelor, care transformă fibrinogenul în fibrină, a fost găsită în asociere cu hiperglicemia. Trombina este crescută la pacienții cu diabet zaharat, inclusiv în funcție de controlul glicemiei. [37 , 63] Astfel, controlul glicemic îmbunătățit poate reduce trombogenitatea sângelui. [64] Fibrinogenul, o proteină în fază acută care prezice în mod independent evenimentele CV viitoare, este crescut la pacienții diabetici și este asociat cu complicații microvasculare și macrovasculare. [6 68] Glicemia și rezistența la insulină se corelează cu creșterea nivelului de fibrinogen. [69] Mecanismele care pot explica nivelurile crescute de fibrinogen observate în DZ2 includ producția sporită de fibrinogen facilitată de hiperinsulinemie și inflamația de grad scăzut, adesea întâlnită în DZ2. [70] Nivelurile de citokine IL-6, care sunt crescute în T2DM, pot stimula hepatocitele să producă fibrinogen, legând între inflamație și hipercoagulare. În ciuda acestor constatări, rămâne de stabilit dovezi că un control glicemic îmbunătățit reduce nivelul de fibrinogen. [71]

Modificări ale anticoagulantelor endogene

Starea protrombotică a DZT2 implică nu numai creșteri ale procoagulantelor, ci și modificări ale anticoagulantelor endogene , cum ar fi antitrombina, inhibitorul căii factorului tisular (TFPI), proteina C și trombomodulină, care ajută la - menținerea echilibrului fiziologic în coagulare. Antitrombina inhibă trombina prin formarea unui complex stabil cu throm bin și alți factori de coagulare și inhibă factorul VII legat de factorul tisular. Se pare că pacienții diabetici au activitate anticoagulantă antitrombină redusă. [72] Hiperglicemia poate induce, de asemenea, modificări conformaționale la recipientul antitrom, ducând la reținerea și agregarea acestuia. [73] Mecanismele sugerate ale efectelor glucozei asupra antitrombinei sunt glicația neenzimatică și stresul reticulului endoplasmatic (RE) indus de hiperglicemie.

Anticoagulantul endogen TFPI, produs în principal în EC și asociat cu ateroscleroza, inhibă coagularea inițiată de factor tisular prin legarea cu factorul X activat și modificarea activității complexului catalitic factor VII-factorul tisular. [74 , 75] TFPI circulă în primul rând legat de lipoproteinele din plasmă. Nivelurile crescute de lipoproteine aterogene au fost asociate cu o schimbare a echilibrului factor-țesut-TFPI către o trombogenitate mai mare a plăcii. [76] Creșterea activității TFPI a fost, de asemenea, demonstrată la pacienții cu DZ1, o consecință ipotetică a formării crescute de trombine și a legării modificate a TFPI la glicozami noglicani după leziuni vasculare. [77] Alte roluri noncoagulante identificate recent ale TFPI, inclusiv acțiunea în inflamație, angiogeneză și metabolismul lipidic, pot fi asociate cu leziuni vasculare în diabet. [78]

Proteina C activată (APC), convertită din proteina C prin acțiunea complexului trombină-trombomodulină prezent pe EC, funcționează ca un anticoagulant prin inactivarea factorilor de coagulare V și VIII. APC poate avea, de asemenea, activitate profibrinolitică prin inactivarea inhibitorului activator al plasminogenului de tip 1 (PAI-1) în plus față de a avea - proprietăți antiinflamatorii, antioxidante și citoprotectoare. [79 , 80] Un studiu recent a sugerat că nivelurile scăzute de proteină C sunt un factor de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic, dar nu și CHD. [81] Scăderea generării de APC a fost raportată a fi asociată cu ateroscleroza progresivă în DZ2. [82]

După cum sa menționat, trombomodulina, o proteină de membrană sintetizată predominant de EC, este un cofactor pentru activarea mediată de trombină a proteinei C și, de asemenea, reduce activitățile procoagulante, cum ar fi coagularea fibrinogenului, factorul V și activarea trombocitelor. Trombomodulina exercită, de asemenea, efecte importante care modulează proliferarea celulară, aderența și inflamația și poate servi ca un marker pentru deteriorarea endotelială. [83] Cu toate acestea, asocierea dintre nivelurile circulante de trombomodulină și CHD incidentă este controversată. [84 , 85] La persoanele sănătoase, cercetătorii au demonstrat o asociere inversă între nivelurile de trombomodulină solubilă și riscul pentru viitor T2DM. [86] Cu toate acestea, la pacienții cu DZ2, nivelurile de trombomodulină plasmatică au fost crescute și corelate pozitiv cu sindromul metabolic. [87] Concentrațiile plasmatice crescute de trombomodulină solubilă în DZ2 pot reflecta o hipercoagulabilitate sporită și o fibrinoliză alterată. [88]

Fibrinoliza afectată

Menținerea fluxului sanguin implică un echilibru coordonat între formarea cheagurilor și îndepărtarea acestora. Fibrinoliza , procesul de dizolvare și îndepărtare a cheagurilor, implică o cascadă de proenzime și enzime care interacționează. Inhibarea căilor fibrinolitice promovează formarea cheagurilor; modificările echilibrului fibrinolitic au fost puternic implicate în aterotromboză. S-a observat afectarea fibrinolizei în DZ2, iar hipofibrinoliza este un factor de risc pentru dezvoltarea - complicațiilor CV la pacienții cu diabet.

Modificările concentrațiilor de glucoză pot induce modificări în rețeaua de fibrină care favorizează tromboza. [89] Cheagurile de fibrină la pacienții cu diabet zaharat sunt modificate în structură, cu o structură mai compactă, dimensiunea porilor redusă a matricei cheagurilor în sine și rezistență la fibrinoliză, rezultând un timp mai lung de liză a cheagurilor în comparație cu martorii sănătoși. [90] În plus, s-a sugerat că îmbunătățirea controlului glicemic în T2DM are ca rezultat o structură a cheagurilor mai benignă. [91]

Echilibrul dintre formarea și dizolvarea cheagurilor implică o acțiune importantă de compensare între activatorul de plasmin ogen tisular (t-PA) și PAI-1. t-PA, produs de EC, mediază conversia plasminogenului în plasmină și este principalul factor responsabil pentru inițierea procesului fibrinolitic . PAI-1 reglează fibrinoliza prin legarea de t-PA, blocând

conversia plasminogenului în plasmină activă și astfel inhibă fibrinoliza. Este interesant de remarcat faptul că PAI-1 este produs și de adipocite, ceea ce îl face de o semnificație evidentă ca o potențială legătură între adipozitatea diabetică și BCV. În general, atât t-PA, cât și PAI-1 sunt legate de un risc crescut de evenimente CV, precum și de un prognostic post-eveniment mai prost, [92,93] deși această problemă nu este lipsită de controverse. [94] PAI-1 este crescut în stările rezistente la insulină, se corelează puternic cu componentele sindromului metabolic și poate prezice viitorul T2DM. [95,96] Hiperglicemia și hiperinsulinemia, prin creșterea expresiei și activarea forțelor proinflamatorii, cum ar fi factorul de transcripție NF -κB , precum și PAI-1, reduc activitatea t-PA și deplasează echilibrul fibrinolitic către tromboză. S-a raportat că efectele de scădere a glicemiei reduc nivelurile PAI-1. [97]

Deși t-PA și relația sa cu PAI-1 sunt extrem de importante pentru starea trombotică, s-au sugerat și alte anticoagulante endogene ca contribuind la creșterea aterotrombozei în diabet. De exemplu, inhibitorul de fibrinoliză activabil cu trombină (TAFI) este o enzimă proenică activată de complexul trombină-trombomodulină. TAFI inhibă fibrinoliza prin scindarea reziduurilor de lizină de pe fibrină, prevenind astfel legarea t-PA și plasminogenului. Au fost raportate niveluri plasmatice crescute de TAFI la pacienții cu rezistență la insulină și DZ2. [98,99] Cu toate acestea, studiile raportează rezultate inconsistente cu privire la rolul nivelurilor TAFI și al activării în tromboză, în special în boala coronariană. [100] Alfa $_2$ -antiplasmina este principalul inhibitor fiziologic al plasminei. Nivelurile crescute de alfa $_2$ -antiplasmină se pot corela cu riscul de infarct miocardic (IM). [101] Mai mult, generarea complexului plasmin-alfa $_2$-antiplasmină, care reflectă fibrinoliza reactivă, s-a dovedit a fi asociată cu ateroscleroza subclinică și incidența bolii coronariene în studii mici. [102–104] Cu toate acestea, rolul alfa $_2$-antiplasminei în riscul de tromboză arterială rămâne nerezolvat. Studiile limitate sugerează posibilitatea unor modificări ale alfa $_2$- antiplasminei în DZ2. În general, evaluarea globală a potențialului fibrinolitic total al plasmei poate oferi dovezi mai puternice care leagă fibrinoliza de tromboza arterială decât evaluarea separată a factorilor fibrinolitici individuali, fiind necesare astfel de studii suplimentare în T2DM [105]. (Tabelul 10-1).

FUNCȚIA ENDOTELIALĂ ȘI DISFUNCȚIA ÎN DIABET

Este demn de remarcat faptul că procesele de coagulare și metabolism lipidic discutate aici, cu pașii lor elaborati, complet controlați, care sunt modificați în T2DM, sunt efectuate într-o măsură semnificativă pe suprafața endotelială. Un principiu central al vederii noastre evoluate asupra sistemului vascular și ateroscleroza este că endoteliul nu este o simplă platformă, ci mai degrabă un organ dinamic, reactiv, angajat în funcția endocrină, paracrină și autocrină. Având în vedere poziția sa anatomică în sistemul vascular, endoteliul unicelular gros, care căptușește întregul arbore vascular, poate fi înțeles ca un traductor al componentelor circulației , inclusiv mediatori circulanți ai riscului, cum ar fi glucoza, FFA și lipoproteinele patogene. Ca barieră fizică care separă sângele care curge de peretele vasului, endotul este poziționat în mod unic pentru a controla procesele homeostatice, inclusiv tensiunea arterială, hemostaza și orientarea celulelor imune la locurile de inflamație. Când sunt nereglementate, toate aceste procese pot contribui la dezvoltarea aterosclerozei și au fost implicate în special în ateroscleroza diabetică (Tabelul 10-2). În acest context, este deosebit de semnificativ de remarcat studiile care sugerează răspunsuri endoteliale anormale printre cele mai timpurii - anomalii precursoare găsite la indivizi aparent sănătoși destinați în cele din urmă să dezvolte diabet. De exemplu, într-un studiu clinic, vasodilatația dependentă de endoteliu (EDV) mediată de flux a fost cu 38% mai mică la pacienții cu antecedente familiale de T2DM la ambii părinți (+FH) față de cei fără antecedente familiale de diabet. [106] De importanță, grupul + FH nu a purtat un diagnostic de diabet, deși glicemia a jeun a fost ceva mai mare (5,3 față de 4,9 mmol/L).

Controlul rezistenței vasculare de către endoteliu este esențial pentru menținerea presiunii arteriale medii și pentru auto- - reglarea fluxului regional către diferite țesuturi, în funcție de cerințele metabolice. EC-urile sintetizează NO din $_L$ − arginină prin acțiunea izoformei oxid nitric sintazei (eNOS) dependentă de Ca $^{2+}$, specifică endoteliului, ca răspuns la modificările fluxului sanguin. [107] Odată format, NO activează guanilat ciclaza solubilă situată în VSMC-urile adiacente, ceea ce duce la niveluri crescute de guanozin monofosfat ciclic (cGMP), relaxarea celulelor musculare netede (SMC) și vasodilatație funcțională. Acest proces este dependent de endoteliul vascular intact și este o caracteristică definitorie a funcției endoteliale normale (Fig. 10-3). [108,109] După cum sa discutat mai târziu, disfuncția endotelială , printre cele mai timpurii trăsături ale aterosclerozei și, în special, a aterosclerozei diabetice, se manifestă prin pierderea vasodilatației mediate de flux, care poate fi măsurată neinvaziv prin ecografie de artera brahială. EC produc alți mediatori vasoactivi importanți, inclusiv prostaciclina și factorul de hiperpolarizare derivat din endoteliu (EDHF), care cuplează fluxul sanguin tisular la cerințele metabolice. Ca răspuns la stimuli incluzând citokinele proinflamatorii, endoteliul vascular elaborează de asemenea vasoconstrictori incluzând endotelina-1, angiotensina II, tromboxanul A2 $_{și}$ izoprostanele care măresc tonusul vascular, permeabilitatea, hemostaza și inflamația. Echilibrul acestor - factori vasodi latori și vasoconstrictori este esențial pentru menținerea rezistenței arteriolare și stabilirea sângelui arterial mediu.

TABELUL 10-1 Fibrinoliza afectată în diabet

FACTORI FIBRINOLITICI	FUNCȚIE	INCREDEREA ÎN DIABET	POSIBILE MECANISME SUBIACENTE PENTRU FIBRINOLIZA DETERMINATA
t-PA	Liza cheagurilor (transformă plasminogenul în plasmină)	eu	Disfuncția celulelor endoteliale (t-PA)
PAI-1	Inhibarea lizei cheagurilor (legarea de t-PA, blocând conversia plasminogenului în plasmină)	Î	Răspuns inflamator Glicarea proteinelor (plasminogen)
TAFI	Desprinde reziduurile de lizină de pe fibrină, prevenind legarea t-PA și plasminogenului	Î	Hiperglicemie și rezistență la insulină
Alfa $_2$ -antiplasmină	Inhibitor fiziologic al plasminei	Î	Secreție crescută de către adipocite (PAI-1) Structura alterată a cheagului, dimensiunea # porilor, " timpul de liză a cheagurilor

TABLE 10-2 Resident Vascular Cells, Cells of Innate and Adaptive Immunity, and the Pathways and Mediators Dysregulated in the Diabetic State

VASCULAR CELL	PATHWAYS	MEDIATORS	REFERENCES
Endothelium	Leukocyte trafficking Vascular reactivity Inflammation Metabolism Redox signaling Biomechanical forces Apoptosis Thrombosis and fibrinolysis	E-selectin P-selectin VCAM-1 ICAM-1 NF-κB eNOS, nitric oxide EDHF FoxO PPAR-γ, PPAR-α SOD PAI-1, t-PA Thrombomodulin vWF Tissue factor	107, 111, 119, 124, 125, 136, 144, 190
VSMCs	Inflammation Vascular reactivity Matrix remodeling Proliferation and migration	iNOS, nitric oxide MCP-1 IL-6 TGF-β Collagen MMPs PDGF	169–171, 191, 192
Monocyte/Mϕ	Inflammation NLRP3 inflammasome Matrix remodeling Autophagy ER stress, UPR Lipid transport	IL-6 TNF-α IL-1β MMP COX-2 Toll-like receptors CHOP/caspase/JNK PPAR-α, PPAR-γ, PPAR-δ FABPs	156, 161, 164, 189, 193, 194
Lymphocyte	Inflammation T and B cell proliferation Autoimmunity	IFN-γ IL-17 LDL autoantibodies	32, 130
Platelet	Thrombosis Microparticles	Nitric oxide Thromboxane A2 IGF-1 Calpains P-selectin Protein kinase C P2Y12	39, 47, 49, 56, 57, 68, 85, 195

Disfuncția endotelială, un eveniment seminal în aterogeneza diabetică, implică pierderea oxidului de azot și a expresiei genei proinflamatorii, inclusiv expresia moleculei de adeziune care promovează orientarea leucocitelor către placa în curs de dezvoltare. Activarea factorilor maeștri de transcripție, inclusiv NF- κ B, PPAR- γ și Forkheads (FoxO) de către glucoză, lipoproteine, FFA și insulină determină această modificare fenotipică care cuprinde disfuncția endotelială. Celulele musculare netede vasculare proliferează și secretă proteine de matrice ca răspuns la aceiași stimuli în diabet, mărind neointima. Recrutarea monocitelor prin chemokine, cum ar fi MCP-1, duce la formarea celulelor de spumă de macrofage în placa în creștere. Literatura emergentă a demonstrat un rol important pentru autofagie și răspunsurile la stres ER în reglarea inflamației macrofagelor, a apoptozei și stabilității plăcii în ateroscleroză. În cele din urmă, limfocitele sunt pregătite să producă autoanticorpi și să secrete citokine proinflamatorii, inclusiv IFN -γ, care agravează inflamația plăcii. Pacienții cu diabet au, de asemenea, un risc mai mare de tromboză. Disfuncția plachetară apare prin activarea căilor multiple, inclusiv calpaine, PKC, IGF-1 și producție îmbunătățită de lipide vasoconstrictoare, cum ar fi tromboxanul. CHOP = proteină omoloagă C/EBP ; COX-2 = ciclooxigenaza 2; EDHF = factor hiperpolarizant derivat din endoteliu; eNOS = izoforma endotelială a oxidului nitric sintazei; ER = reticul endoplastic; FABP = proteine de legare a acizilor grași; ICAM-1 = molecula de adeziune intercelulară-1; IFN-γ = interferon gamma; iNOS = oxid nitric sintază de tip macrofag inductibil ; JNF = kinaza N-terminală c-Jun; MCP-1 = proteina chemoatractantă monocitară 1; NLRP3 = Nod-like receptor protein 3; PDGF = factor de creștere derivat din trombocite; SOD = superoxid dismutază; TGF- p , factor de creștere transformator beta; TNF- a = factor de necroză tumorală alfa; UPR = răspuns proteic nepliat; VCAM-1 = molecula de adeziune vasculară-1; VSMC = celule musculare netede vasculare.

presiune. NO reduce, de asemenea, agregarea trombocitelor și aderența leucocitelor, suprimând astfel formarea de tromb endogen, menținând reologia sângelui și suprimând acumularea de leucocite în peretele vasului. După cum se discută mai târziu, dovezile extinse implică schimbări în toate aceste componente ale funcției endoteliale normale în cadrul diabetului zaharat și a anomaliilor asociate acestuia.

Pe lângă faptul că ajută la controlul homeostazei vasculare, endoteliul joacă, de asemenea, un rol în răspunsul gazdei la inflamație prin reglarea traficului de leucocite către locurile de leziune. Semnalele proinflamatorii, inclusiv interleukina 1-beta (IL-1 β), factorul de necroză tumorală α (TNF- α) și oxLDL induc expresia EC a genelor implicate în homing-ul și diapedeza leucocitelor, un proces în mai multe etape și orchestrat, cunoscut colectiv ca *cascadă de adeziune a leucocitelor.* The inducerea unor rețele de gene endoteliale specifice, compuse din mediatori cheie ai adeziunii leucocitelor, cum ar fi E-selectina, P-selectina, molecula de adeziune vasculară-1 (VCAM-1) și molecula de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1), împreună cu - moatractanți cum ar fi IL-8 și monocite, proteina chemoatractant 1 (coordonat CP1) ing, aderență fermă la EC și transmigrare în peretele vasului. [110] Capacitatea neutrofilelor, monocitelor și limfocitelor de a adăposti zonele locale de inflamație este vitală pentru apărarea gazdei în timpul răspunsurilor inflamatorii acute. Cu toate acestea, această activare endotelială devine dezadaptativă în stările cronice de inflamație, cum ar fi cele întâlnite în ateroscleroză și, în special, poate în ateroscleroza diabetică, permițând monocitelor sau altor celule imune să se acumuleze în peretele vasului și să se propage.

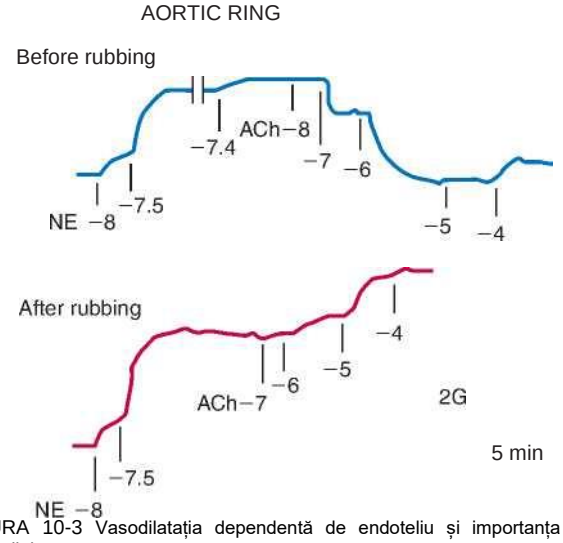


FIGURA 10-3 Vasodilatația dependentă de endoteliu și importanța funcției endoteliale. Lucrarea de pionierat a lui Furchgott și a colegilor a identificat importanța critică a celulelor endoteliale, stratul gros de o singură celulă care căptușește arborele vascular, în menținerea tonusului vasomotor. În mod întâmplător, acești investigatori au descoperit că tratamentul cu acetilcolină al inelelor aortice izolate izolate de la iepure a indus vasodilatație sau vasoconstricție, în funcție de faptul dacă stratul de celule intimale a fost intact sau a fost îndepărtat accidental în timpul preparării țesutului. Această observație a identificat un rol nou pentru endoteliu, considerat la acea vreme doar un strat de celule pasive, și, de asemenea, a inaugurat o nouă eră în biologia vasculară și a condus la descoperirea eventuală a oxidului nitric - un regulator cheie al homeostaziei vasculare. Acum, endoteliul vascular este înțeles ca fiind un organ dinamic care reglează (1) tonusul vascular, (2) răspunsurile inflamatorii prin recrutarea leucocitelor în locurile de leziune, inclusiv în ateroscleroză, (3) disponibilitatea nutrienților pentru țesuturile active metabolic, cum ar fi grăsimea și mușchii, (4) proliferarea celulelor și troletele vasculare (4) rezidente (4). agregare. Disfuncția endotelială este una dintre cele mai timpurii trăsături ale aterosclerozei diabetice (și nondiabetice) și poate fi măsurată neinvaziv cu ultrasunete de artera brahială sau invaziv cu perfuzie de acetilcolină (Ach) în timpul angiografiei arterei coronare. Funcția endotelială normală are ca rezultat vasodilatație după Ach, în timp ce disfuncția endotelială duce la o vasoconstricție paradoxală. Lucrări mai recente sugerează că funcția endotelială poate cuprinde mai larg reglarea răspunsurilor metabolice sistemice, inclusiv transportul acizilor grași și adipozitatea. NE = norepinefrină. *(De la Furchgott RF, Zawadzki JV: Rolul obligatoriu al celulelor endoteliale în relaxarea mușchiului neted arterial de către acetilcolină,* Nature *288:373-376, 1980.)*

placa de ateroscleroză, precum și ruperea plăcii. Cele mai multe dintre anomaliile asociate cu DZT2 - hiperglicemie, FFA crescute, hipertrigliceridemie, hipertensiune arterială - au fost toate legate de o stare endotelială activată.

Un factor major care promovează înțelegerea rolului endoteliului în ateroscleroză, precum și în ateroscleroza diabetică a fost capacitatea de a măsura funcția endotelială, fie invaziv în laboratorul de cateterism cardiac, fie neinvaziv cu tehnici precum ultrasunetele arterei brahiale. Aceste tehnici se bazează pe observațiile seminale conform cărora, după îndepărtarea doar a endoteliului din preparatele arteriale, răspunsul vasodilatator normal la substanțe precum acetilcolina a devenit paradoxal, ducând la vasoconstricție. [108] Angiografia coronariană cantitativă poate documenta modificarea diametrului vascular ca răspuns la acetilcolină (sau bradikinină, substanță P sau serotonină). La pacienții cu disfuncție endotelială, răspunsul vasodilatator la acetilcolină este tocit sau are ca rezultat o vasoconstricție paradoxală. În ecografia arterei brahiale, fluxul sanguin din partea antebrațului este blocat timp de 5 minute cu ajutorul unui tensiometru, menținut la presiune constantă. După eliberarea manșetei, apare hiperemie reactivă, care duce la producție de NO dependentă de endoteliu, mediată de flux și vasodilatație, măsurată prin creșterea diametrului arterei la ultrasunete. La pacienții cu disfuncție endotelială, aceste răspunsuri sunt sever tocite.

Disfuncția endotelială este o caracteristică definitorie a aterosclerozei precoce la pacienții diabetici și apare și în prezența altor factori tradiționali de risc CV, cum ar fi hipertensiunea arterială și hiperlipidemia. [111 , 112] Din punct de vedere mecanic, disfuncția endotelială rezultă dintr-o pierdere a biodisponibilității NO, care poate apărea prin producerea afectată de eNOS sau prin degradarea crescută. Ca o consecință, efectele ateroprotectoare ale NO, inclusiv vasodilatația, inhibarea trombozei sau agregării și suprimarea aderenței leucocitelor la peretele vasului se pierd. Există multiple tulburări metabolice comune T2DM și sindromului metabolic, inclusiv rezistența la insulină, hiperglicemia, niveluri ridicate de FFA circulante și niveluri crescute de ROS, care toate contribuie la pierderea NO și la disfuncția endotelială la pacienții cu diabet zaharat. [113 , 114] Rolul specific al hiperglicemiei și al rezistenței la insulină în funcția vasculară este discutat în altă parte. Infuzia de FFA reduce EDV la modelele animale și la om. [115] FFA activează PKC, conducând căi de transducție a semnalului care reduc producția de NO de către eNOS. [116] Acumularea de lipide în țesuturi și celule, inclusiv FFA, acil-coenzima grasă As și altele, cum ar fi diacilgliceroli, este denumită lipotoxicitate datorită efectului pe care acești mediatori lipidici îl au asupra căilor de transducție a semnalului intracelular, inclusiv insulina. O altă cauză majoră a reducerii biodisponibilității NO este formarea de peroxinitrit (ONOO —) prin reacția NO cu anionul superoxid. FFA intracelulari mari au ca rezultat decuplarea oxidării acizilor grași, ceea ce crește nivelul de radicali liberi, cum ar fi anionul superoxid (O-) . În mod normal, superoxidul este îndepărtat rapid de enzimele de captare, cum ar fi superoxid dismutaza . Când nivelul anionilor superoxid crește, așa cum se întâmplă la pacienții cu diabet zaharat, ca răspuns la creșterea FFA și hiperglicemia , peroxinitritul se formează neenzimatic la niveluri ridicate. Alte enzime care cresc superoxidul, inclusiv nicotina amidă adenin dinucleotidă fosfat, oxidaze în formă redusă (NADPH) și xantinoxidaza, pot promova, de asemenea, indirect formarea de peroxinitrit în cazul diabetului zaharat. Odată generat, peroxinitritul favorizează disfuncția endotelială și boala vasculară în mai multe moduri postulate. [117 _ 119] Peroxinitritul poate declanșa apoptoza și moartea celulară în EC și VSMC, poate induce expresia moleculei de adeziune endotelială și poate perturba glicocalixul endotelial. În plus, oxidarea dependentă de peroxinitrit a tetrahidrobiopterinei, un cofactor critic pentru funcția eNOS, decuplează eNOS, ducând la producerea de superoxid în loc de NO. [120 , 121] În cele din urmă, ROS-urile pot îmbunătăți expresia genei proinflamatorii conducând la activarea endotelială (Fig. 10-4).

Modificările biodisponibilității NO și stresul nitrozativ crescut sub formă de producție mai mare de peroxinitrit și nitrozilarea proteinelor contribuie la boala macrovasculară în diabet. [122] Nivelurile crescute de nitrotirozină sunt detectabile în plasma pacienților diabetici. [123] Nivelurile de nitrotirozină se corelează cu moartea celulară în EC. Neutralizarea peroxinitritului îmbunătățește disfuncția endotelială în modelele murine de diabet zaharat.

Lucrările preclinice recente oferă, de asemenea, o altă perspectivă asupra disfuncției endoteliale, și anume că această disfuncție se poate extinde dincolo de funcția vasomotorie alterată pentru a include și modificări ale metabolismului. Mai multe studii recente au raportat căi care, atunci când sunt modificate, duc la modificări în manipularea glucozei și a FFA. De exemplu, o pierdere a PPAR- γ în endoteliu modifică metabolismul lipidelor, nivelurile de FFA și adipozitatea cu modificări concomitente în diabet. [124] Alte lucrări constată că reglarea adaptorului receptorului de insulină

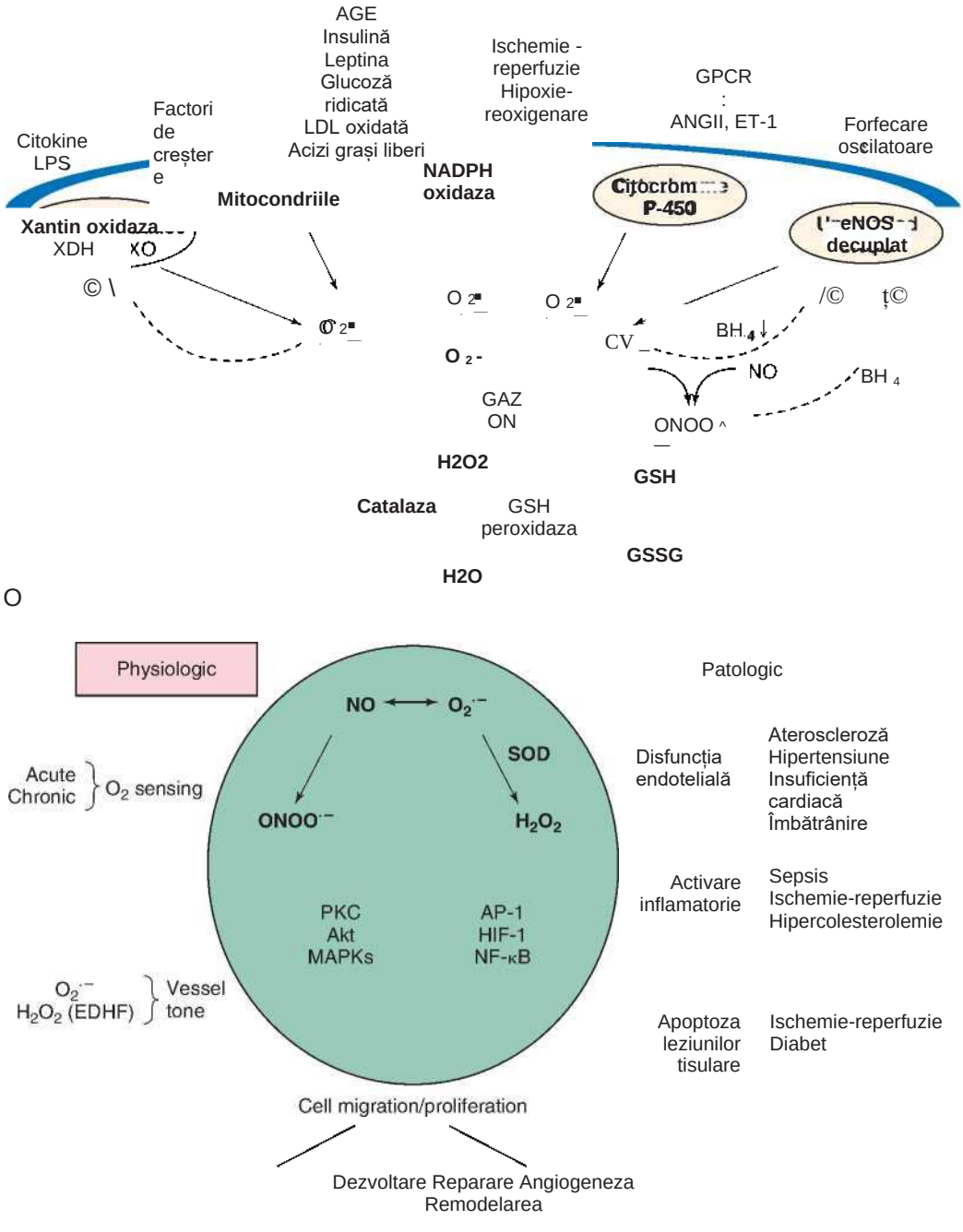


FIGURA 10-4 Rolul speciilor reactive de oxigen în disfuncția endotelială. A, Intrări multiple, inclusiv citokine proinflamatorii, factori de creștere și metaboliți crescuti în T2D, inclusiv acizi grași liberi și glucoză, pot duce la producerea de anion superoxid (O 2). B, Anionul superoxid reacționează cu oxidul nitric (NO), reducând biodisponibilitatea NO și conducând la modificări ale tonusului vascular, aderenței endoteliale, angiogenezei și viabilității celulare. ANGII = Angiotensină II; AP-1 = proteina activatoare 1; ET-1 = endotelina 1; GPCR = receptor cuplat cu proteina g; GSH peroxidaza = glutation monomeric; GSSG = disulfură de glutation; HIF-1 = factor-1 indus de hipoxie; LPS = lipopolizaharidă; MAPKs = protein kinaza activată cu mitogen; XDH = xantin dehidrogenază; XO = xantin oxidaza. *(Din Li și Shah; AJP Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 287:R1014-R1030, 2004.)*

proteinele din endoteliu (IRS1 și IRS2) de către proteinele cutiei de cap de furcă (FoxO), o familie de factori de transcripție care leagă ADN-ul care reglează expresia genelor implicate în creștere, proliferare și metabolism, pot media aterogeneza. În aceste studii, ștergerea celor trei gene care codifică izoformele FoxO în mod condiționat în endotul protejează împotriva aterosclerozei, promovând în același timp rezistența hepatică la insulină. [125] , [126] Aceste și alte studii, prin stabilirea unui rol pentru EC direct în metabolism, forțează o definiție mai largă a ceea ce ar putea reprezenta disfuncția endotelială. În plus, aceste observații se leagă de clinice
studii care identifică modificările endoteliului ca o parte precoce și importantă a diabetului și nu doar ateroscleroza diabetică.

Aderența endotelială și inflamația Disfuncția endotelială este, de asemenea, asociată cu creșterea adezivității endoteliului. Într-adevăr, inducerea moleculei de adeziune a celulelor vasculare 1 (VCAM1) ARN mesager (ARNm) și a proteinei VCAM-1 în EC vasculare este unul dintre cele mai timpurii evenimente moleculare în modelele experimentale de

ateroscleroza, cum ar fi iepurele Hyperlipidemic ereditar Watanabe . [127, 128] La om, expresia moleculei de adeziune poate fi detectată și în placa de ateroscleroză, iar nivelurile circulante ale moleculelor de adeziune solubile, cum ar fi VCAM-1 și ICAM-1, prezic pozitiv riscul viitor de BCV, așa cum este sugerat și în T2DM. [129] Endoteliul aortic din modele genetice de hiperlipidemie, cum ar fi șoarecele nul al receptorului LDL, susține o mai mare rulare a leucocitelor și o aderență fermă a leucocitelor, așa cum este determinată prin testele de aderență a celulelor mononucleare, comparativ cu aortele de la animale cu niveluri normale de lipide. [130] Diabetul este asociat cu activarea endoteliului vascular, rezultând o aderență sporită a leucocitelor. [131] În diabet, această activare a endoteliului are loc ca urmare a multor forțe, inclusiv biodisponibilitatea redusă a NO și starea proinflamatoare cronică din interiorul sistemului vascular. Lucrări recente identifică receptorii Toll-like (TLR) ca proteine de pe suprafața EC și macrofage care leagă FFA circulante și propagă cascade de transducție a semnalului care promovează expresia genelor proinflamatorii. [132 - 134] Factorul de transcripție principal, NF- κ B, mediază răspunsuri proinflamatorii multiple, inclusiv cele din endoteliu, sporind expresia moleculelor de adeziune și a citokinelor chemoatractante, sau chemokinele, care cheamă monocitele la locurile de leziune. [135 , 136] Chemokinele precum MCP-1 au fost puternic implicate ca semnale integrale în ateroscleroză și ateroscleroza diabetică. Astfel, se poate înțelege activarea endotelială ca permițând o serie de pași ca răspuns la vătămare - fie ca urmare a hiperglicemiei , FFA crescute, hipertensiunea arterială, fumatul sau alți stimuli nocivi - care promovează mai mulți pași de trafic de leucocite în peretele vasului. [136] În alte situații, astfel de răspunsuri sunt esențiale pentru apărarea și vindecarea gazdei; în contextul aterosclerozei, astfel de răspunsuri importante se pot dovedi în cele din urmă dezadaptative. Afluxul de leucocite, inclusiv monocite și limfocite, crește celularitatea plăcii. Macrofage încărcate cu lipide, denumite *celule spumoase,* celule necrotice fagocitare și colesterol liber în peretele vasului, formând placa aterosclerotică caracteristică și favorizând distrugerea plăcii. [137] În afară de aceste modele clasice de aterogeneză, pierderea EC, cunoscută sub numele de *eroziune superficială,* a fost identificată ca un alt mecanism patologic care poate duce, de asemenea, la placa aterosclerotică pentru - apariție și la complicațiile acesteia. [138 , 139]

Forțe hemodinamice

Leziunile aterosclerotice timpurii, cunoscute sub denumirea de „drîuri grase", se formează de obicei în punctele de ramificare a aortei. Aceste regiuni sunt caracterizate printr-un profil de flux sanguin perturbat care este diferit de stresul de forfecare laminar fiziologic din alte regiuni ale aortei. Colorarea cu argint a endoteliului aortic a arătat că EC din aceste puncte de ramificație par neregulate ca formă, în timp ce EC din alte regiuni se aliniază în direcția fluxului sanguin. Cercetările de pionierat care utilizează modele de flux pentru a studia endoteliul vascular in vitro au arătat că forțele de forfecare nu numai că modifică forma EC, ci și modulează expresia genei EC, cu identificarea regiunilor de reglare a genelor modulate ca răspuns la modele distincte de flux. [140] Expunerea monostraturilor statice de EC cultivate la niveluri fiziologice de forfecare are ca rezultat inducerea dinamică a genelor cunoscute pentru suprimarea aterogenezei, inclusiv eNOS, superoxid dismutază, catalază și molecule de semnalizare TGF- β . [141 , 142] EC expuse la stres de forfecare nelaminar perturbat nu reușesc să exprime aceste gene ateroprotectoare
programe. În plus față de reglarea biodisponibilității NO de către eNOS și enzimele implicate în reducerea generării de ROS (superoxid dismutază aka SOD, catalaza), stresul de forfecare modifică, de asemenea, nivelurile și activarea țesutului NF- κ B. Copia microfocală a demonstrat că regiunile predispuse la leziuni ale aortei, inclusiv punctele de ramificație, sunt asociate cu niveluri mai ridicate de NF- κB activ, localizat nuclear în endoteliu. [143] În plus, răspunsurile transcripționale dependente de NF- κ B la aceste puncte de ramificație sunt semnificativ mai mari atunci când sunt stimulate de stimuli proinflamatori de nivel scăzut, inclusiv factori comuni la pacienții cu diabet. [143] Semnalizarea inflamatorie îmbunătățită prin activarea modificată a NF -κB și pierderea NO are ca rezultat o activare endotelială crescută și contribuie la disfuncția endotelială observată în ateroscleroza diabetică precoce. Colectiv, aceste studii dezvăluie că forțele hemodinamice au efecte ample asupra funcției endoteliale și a inflamației care contribuie la formarea timpurie a plăcii aterosclerotice. Având în vedere frecvența hipertensiunii în T2DM, multe dintre aceste mecanisme sunt activate, dacă nu augmentate, la pacienții cu diabet.

INFLAMAȚIA: O IPOTEZA UNIFICATORĂ A DIABETULUI ȘI ATEROSCLEROZEI?

Deși studiile epidemiologice timpurii au identificat factori de risc asociați cu BCV (acum considerați „tradiționali"), mecanismele prin care hipertensiunea arterială, fumatul, hipercolesterolemia și DZT2 promovează în mod direct scleroza aterosclerozăă rămân intens investigate. [144] Potrivit unor estimări, 35% dintre pacienți pot avea ateroscleroză semnificativă clinic în absența factorilor de risc tradiționali. [145] În plus, în ciuda tratamentului cu terapie medicală maximă, pacienții care se recuperează după un sindrom coronarian acut au un risc rezidual substanțial de evenimente recurente. [146] Aceste și alte observații similare au stimulat interesul pentru identificarea mecanismelor comune și suplimentare care conduc ateroscleroza în general, precum și în cadrul diabetului.

Dovezi considerabile indică acum inflamația cronică, de grad scăzut, ca factor de inițiere și perpetuare a aterotrombozei, precum și diabetul în sine. De exemplu, în Physicians' Health Study (N = 22.000 de bărbați) și în Women's Health Study (N = 38.000), riscul relativ de infarct miocardic, accident vascular cerebral și deces CV la aceste persoane altfel sănătoase la momentul inițial a fost asociat liniar cu hsCRP în intervalul normal al valorilor hsCRP (< 3 mg/L). [147 , 148] În plus, această relație a fost evidentă chiar și după ce alți factori de risc au fost controlați. Descoperiri similare au fost validate de atunci și în alte cohorte mari, cu doar câteva excepții controversate. Alți biomarkeri inflamatori circulanți, inclusiv IL-6, MMP-9, pentraxin-3 și fosfolipaza $_{A2}$ asociată lipoproteinei (Lp-PLA2) și moleculele de adeziune solubile au demonstrat rezultate similare pentru prezicerea riscului de BCV, deși cu magnitudini diferite și utilitate variabilă ca instrumente clinice. [129 , 149] Aceste rezultate sugerează că observațiile clinice privind hsCRP pot reflecta răspunsuri inflamatorii în sistemul vascular. Important în atenția noastră aici, s-a sugerat, de asemenea, că hsCRP este asociat cu riscul viitor de diabet. S-au găsit modificări inflamatorii în țesutul adipos și celulele beta pancreatice, precum și în alte situații care pot avea legătură cu rezistența la insulină și insuficiența celulelor beta. [150]

În special, s-a demonstrat că infiltrarea țesutului adipos visceral de către macrofagi și alte leucocite contribuie la starea proinflamatoare sistemică observată în diabet. Mai mult, studiile cu salicilați, tiazolidindione și alți agenți au ridicat întrebarea dacă tratarea inflamației poate îmbunătăți cursul diabetului în sine. [151] Această convergență între diabet și ateroscleroza în jurul inflamației sugerează că aceasta este o componentă potențială centrală a solului comun propus de mult pentru a lega diabetul cu ateroscleroza și un mecanism demn de atenție suplimentară.

Mai multe linii de dovezi au demonstrat că semnalizarea inflamatorie este relevantă pentru patobiologia aterosclerozei în DZ2. Într-un studiu transversal pe 48 de pacienți cu DZT1 și 66 de pacienți nediabetici din Studiul pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT), s-au găsit niveluri mai mari de proteine în fază acută, inclusiv alfa $_1$ -glico proteină acidă (53,5 față de 40,0 mg/dl) și hsCRP (0,23 față de 0,14 mg/dl). [152] Nu a fost găsită nicio corelație între proteinele de fază acută și alte variabile demografice, clinice sau de laborator, inclusiv - colesterolul din sânge. Markerii proinflamatori, cum ar fi ICAM-1 solubili și receptorii TNF- a solubili (sTNF -a -Rs) sunt crescuți în T2DM. Biomarkerii inflamatori măsurați în DCCT, inclusiv molecula de adeziune intercelulară solubilă-1 (sICAM-1) sICAM-1 și sVCAM-1 s-au dovedit, de asemenea, a scădea după control glicemic intensiv pe o perioadă de 3 ani. [153] În cazul hsCRP, a existat un efect mai complex bazat pe modificarea greutății corporale în timpul studiului, ceea ce sugerează că efectele controlului glicemic asupra inflamației sunt complexe și pot fi influențate de greutatea corporală. În cele din urmă, din perspectiva biologiei vasculare, dovezile pentru inflamația ca forță care contribuie la ateroscleroza diabetică pot fi urmărite în termeni de răspunsuri specifice în rândul jucătorilor celulari relevanți, inclusiv monocite și macrofage, limfocite, VSMC și EC (discutate mai devreme). Importanța terapiei cu statine în reducerea riscului de boli vasculare diabetice este reflectată în cele mai recente ghiduri ACC/AHA care identifică persoanele cu vârste cuprinse între 40-75 de ani cu diabet zaharat și colesterol LDL între 70-189 mg/dl, dar fără manifestări clinice ale bolii vasculare aterosclerotice ca candidați pentru tratament cu cel puțin un risc moderat, dacă nu este calculat cu o intensitate mai mare sau egală cu ani 7,5%) statină. Această problemă va fi abordată mai detaliat în capitolele următoare. [153a]

Monocite și macrofage

Disfuncția endotelială și inflamația de grad scăzut conduc la recrutarea monocitelor în peretele vasului. [136] Diferențierea monocitelor în macrofage le permite acestor fagocite să înceapă să înghită colesterolul, formând celule de spumă și dâra groasă caracteristică. Formarea celulelor de spumă duce la o inflamație suplimentară în peretele vasului care amplifică semnalele proaterogene inițiale care emană din EC, monocite circulante și macrofage lezionale. În special, s-a demonstrat că prezența diabetului crește numărul de monocite din sângele periferic. [154] În plus, la oamenii cu T1DM, nivelurile circulante ale citokinelor proinflamatorii derivate din monocite sunt crescute. De exemplu, în comparație cu martorii, s-a demonstrat că nivelurile serice de TNF -a , IL-6, IL-1p și IL-1a sunt crescute. [155] Alți biomarkeri proinflamatori, inclusiv hsCRP, sICAM-1, sE-selectin și sP-selectin sunt, de asemenea,
ridicat. Monocitele izolate de la pacienții umani cu T1DM secretă spontan citokinele proinflamatorii IL-1 β , IL-6 și TNF-a , ceea ce corespunde creșterii expresiei genice a acestor molecule. [156] Monocitele izolate de la cei cu diabet și co-cultivate cu limfocite au indus niveluri mai mari de limfocite IL-17 pozitive, o populație de celule proinflamatorii implicate în inflamația vasculară. [156] Monocitele de la pacienții cu diabet zaharat secretă, de asemenea, niveluri mai mari de citokine inflamatorii, cum ar fi IL-6, ca răspuns la stimuli model, cum ar fi lipopolizaharida (LPS). În această cohortă, nu a existat o corelație între nivelurile CRP, moleculele de adeziune și funcția monocitelor cu indicele de masă corporală (IMC) sau controlul glicemic, măsurat prin hemoglobina A1c sau nivelul glucozei plasmatice.

Deși monocitele constituie de obicei doar 5% până la 10% din leucocitele circulante, ele sunt considerate determinanți critici ai aterosclerozei. Mai mult, există o eterogenitate fenotipică semnificativă în cadrul acestei populații de celule. [154] La om, monocitele activate clasic (celule M1) sunt pozitive pentru markerul de suprafață CD14 și negative pentru CD16 (cunoscut și ca Fc y RIII). Celulele M1 reprezintă 90% din întregul pool de monocite. În mod alternativ, macrofagele activate (celule M2) sunt atât CD14 cât și CD16 pozitive și au un rol antiinflamator presupus în patrularea țesuturilor și rezoluția inflamației. Aceste două populații de monocite diferă, de asemenea, în exprimarea receptorului de chemokine . CD14 +/CD16 — exprimă niveluri ridicate de receptor 2 de chemokine cu motiv CC (CCR2), receptorul pentru MCP-1, în timp ce monocitele CD16 + exprimă niveluri scăzute de CCR2, niveluri ridicate de CCR5 și niveluri ridicate ale receptorului de fractalkină CX3CR1. Populațiile analoge de monocite de șoarece au fost definite pe baza nivelului markerului de suprafață celulară Ly6C. Celulele Ly-6Chigh corespund monocitelor CD14 +/CD16 , în timp ce celulele Ly-6Clow corespund monocitelor CD14+/CD16+ umane. În special, în modelele murine de ateroscleroză, cum ar fi șoarecele cu deficit de apo E, expunerea la o dietă bogată în colesterol în timp are ca rezultat extinderea pool-ului de monocite Ly-6Chigh proinflamatorii. [157] Aceste monocite se extind de preferință în număr și găzduiesc placa aterosclerotică. În ceea ce privește diabetul, monocitoza Ly-6Chigh este, de asemenea, asociată cu infiltrarea de țesut adipos indusă de obezitate a macrofagelor Ly-6Chigh , care poate contribui la starea proinflamatoare asociată cu sindromul metabolic și diabet. Conexiunile directe între disfuncția vasculară asociată diabetului, ateroscleroza și subseturile de monocite în aceste modele animale nu au fost încă realizate. Cu toate acestea, la oamenii cu diabet zaharat și complicații vasculare cunoscute, nivelurile circulante ale monocitelor CD16 + sunt reduse. Importanța acestei descoperiri este neclară, deoarece se referă la patogenia aterosclerozei în diabet, dar continuă să fie urmărită.

Rolul subgrupurilor specifice de monocite în boala macrovasculară diabetică rămâne un domeniu activ de studiu. În modelele murine de T1DM, macrofagele peritoneale provocate ca răspuns la injecțiile cu tioglicolat demonstrează o expresie crescută a ARNm a mediatorilor proinflamatori, inclusiv TNF-α , IL-1 β , prostaglandin-endoperoxid sintaza 2 (TPGS2) și ciclooxigenaza 2 (COX-2). [158 , 159] Efectul asupra PTGS2 implică acizii grași cu lanț lung și, în special, eicosanoizii, ca surse potențial importante de imunodulare a monocitelor și a altor celule vasculare. Într-adevăr, în diabet există o relație importantă între semnalizarea acizilor grași și activarea monocitelor. TLR, receptori primitivi de recunoaștere a modelelor care activează proinflamatorii

cascadele de transducție a semnalului prin NF- κ B, pot fi activate de acizii grași cu lanț lung. Există o inducție dublă a expresiei TLR de suprafață celulară în macrofagele peritoneale la 6 săptămâni după inducerea diabetului la șoareci, cu efecte mai mici asupra expresiei TLR4. [134] Aceste mac rofage peritoneale demonstrează, de asemenea, o mai mare activare a NF- κ B. Knockout-ul TLR2 abrogă aproape toată creșterea activității NF- κ B. În mod similar, nivelurile de citokine proinflamatorii IL-1 β , IL-6, MCP-1 și TNF- α sunt crescute la macrofagele diabetice în comparație cu celulele nediabetice, iar knockout-ul TLR2 atenuează semnificativ această inducție. Expresia alterată a PTGS2 împreună cu enzima acil-CoA sintetaza cu lanț lung (ACSL1) din monocite de șoarece cu T1DM se corelează cu niveluri crescute de prostaglandină E2 (PGE2) . În plus, monocitele CD14 $^{+}$ de la pacienții umani cu T1DM au demonstrat, de asemenea, niveluri crescute de ARNm ACSL1. [155] În macrofagele murine activate M1 derivate din monocite derivate din măduva osoasă sau macrofage derivate din monocite umane (induse cu LPS și interferon gamma [IFN- γ]), expresia genei ACSL1 este de asemenea indusă semnificativ. În special, deficiența ACSL1 a redus eliberarea de citokine proinflamatorii de la macrofagele stimulate de LPS izolate de la șoarecii diabetici. [158] Deficiența ACSL1 în măduva osoasă a redus ateroscleroza asociată diabetului și acumularea de monocite în peretele vasului la șoarecii cu deficiență de receptori de lipoproteine cu densitate joasă (LDLr), sugerând că ACSL1 joacă un rol specific în recrutarea și activarea monocitelor în ateroscleroza diabetică experimentală. Nu a fost dovedit dacă acest efect se referă la producția alterată de PGE $_{2}$, dar sugerează că modificările în manipularea eicosanoidului pot influența ateroscleroza diabetică prin modificări ale activării inflamatorii monocitelor.

Alți factori de inflamație și ateroscleroză relevanți pentru diabet sunt, de asemenea, în studiu. Activitatea plasmei și a enzimelor de suprafață celulară, inclusiv Lp-PLA2 , poate genera metaboliți proinflamatori derivați din fosfolipidele oxidate, un fenomen care este exploatat ca țintă terapeutică candidată în studiile clinice prospective. [160] Lipoproteinele modificate oxidativ și constituenții lipidici oxidați și impactul lor asupra biologiei monocite-macrofage și a anticorpilor circulanți continuă să primească atenție în general și, de asemenea, în ceea ce privește diabetul. [32] Autofagia - procesul prin care celulele se înghit și se consumă - a fost invocată ca un nou mecanism inflamator în macrofage, influențând probleme precum subtipurile de monocite. [137 , 161] Este interesant de observat că autofagia a fost, de asemenea, ridicată ca o cale importantă în biologia miocitelor și a miocitelor cardiace. Un alt mecanism care a primit o atenție din ce în ce mai mare ca un potențial factor care stă la baza diabetului și aterosclerozei este noțiunea de stres ER. [162 - 164] ER este parte integrantă a metabolismului proteinelor, lipidelor și glucozei, jucând un rol în secreția de lipoproteine și în alte procese celulare de bază. Ca atare, datele care identifică un rol pentru stresul ER în diabet și ateroscleroză, cu modificări ale apoptozei, inflamației, disfuncției hepatice și alte setări relevante, par destul de plauzibile și incitante, oferind o nouă perspectivă asupra acestor probleme complexe.

Limfocite

Atât limfocitele B cât și T au fost implicate în aterogeneză atât în absența, cât și în prezența diabetului. Prin imunohistochimie, majoritatea limfocitelor din placa aterosclerotică sunt celule CD4 $^{+}$, care au capacitatea de a
se diferențiază de-a lungul liniilor Th1 sau Th2. Factorii din peretele vasului, inclusiv producția de citokine de către alte limfocite, EC și macrofage, dictează soarta de diferențiere a acestor celule. Diferențierea limfocitelor are efecte importante asupra biologiei plăcii aterosclerotice. Întreruperea descendenței Th1 reduce ateroscleroza în modelele murine de boală și a fost în general asociată cu răspunsuri proaterosclerotice. [165 , 166] Rolul celulelor Th2 este mai controversat. În plus, subseturi mai mici de celule T, inclusiv celulele T reglatoare (Tregs) și limfocitele Th17, exercită control local asupra inflamației plăcilor și expansiunii plăcii. La pacienții diabetici, a fost observată o limfocitoză cu extinderea unui limfocit T nul CD4 $^{+}$ CD28, proaterogen. [167] La pacienții cu sindroame coronariene manifeste și DZ2, frecvența acestei populații de limfocite a fost de 12,7% față de 3,8% la pacienții cu sindrom coronarian acut fără DZ2. Acest efect a fost asociat independent cu nivelurile hemoglobinei glicozilate. Date recente demonstrează că expansiunea grăsimii viscerale este asociată cu o pierdere a celulelor Treg locale. Acest lucru evidențiază datele emergente care conectează schimbările în celulele inflamatorii și problemele cardiometabolice. [168] Rolul specific al diabetului zaharat în activarea limfocitelor în timpul formării leziunilor de ateroscleroză rămâne un domeniu activ de cercetare.

Muschiul Neted Vascular

În timpul procesului aterosclerotic, VSMC-urile proliferează în medii și, de asemenea, migrează din medii în spațiul subintimal, mărind astfel leziunea neointimală. În diabetul uman, reactivitatea VSMC este îmbunătățită în arterele izolate expuse la norepinefrină sau fenilefrină. [169] Acest efect se corelează cu Ca $^{2+}$ subplasmalem redus , care controlează canalele K $^{+}$ care reglează relaxarea VSMC. VSMC cultivate în mediu de cultură suplimentat cu glucoză ridicată proliferează, migrează, hipertrofiază și produc matrice extracelulară într-un grad mai mare decât celulele crescute în medii cu conținut scăzut de glucoză. [170 , 171] VSMC izolate din aortele șoarecilor db/db - un model stabilit de T2DM agresiv - demonstrează o expresie crescută a genei proinflamatorii, inclusiv MCP-1 și IL-6. [172 , 173] VSMC-urile de la animale db/db au migrat ca răspuns la factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) într-un grad semnificativ mai mare decât VSMC-urile izolate de la șoarecii martor, nediabetici. Aceste observații sugerează că mediul diabetic „preactivează” VSMC-urile și predispune aceste celule pentru a invada intima și a inflama în continuare peretele vasului.

Inflamația ca țintă terapeutică în ateroscleroza diabetică?

Deși abordările biologice celulare și modelele animale au oferit perspective științifice cheie asupra aterogenezei, eforturile în desfășurare sunt îndreptate spre traducerea acestor constatări în boli umane. Identificarea biomarkerilor stabili, circulanți ai inflamației a permis anchetatorilor să testeze prospectiv modul în care indicii de inflamație se relaționează cu povara bolii aterosclerozei și evenimentele clinice, inclusiv răspunsurile la agenții și terapiile actuale în curs de dezvoltare.

PPAR-urile au fost explorate pe larg ca obiective terapeutice pentru îmbunătățirea atât a T2DM, cât și a aterosclerozei diabetice și oferă un exemplu interesant al provocărilor în extinderea progreselor științifice spre beneficii clinice. [14 , 15] PPAR-urile, membri ai familiei receptorilor de hormoni nucleari, sunt factori de transcripție activați de liganzi care controlează metabolismul

expresia genelor în mai multe țesuturi, inclusiv țesutul adipos, mușchiul scheletic și ficat. PPAR-urile constau din PPAR- α , PPAR- γ și PPAR- β / δ , izotipuri diferite cu profiluri unice. Medicamentele care constituie clasa tiazolidinedionelor (rosiglitazonă, pioglitazonă) s-au dovedit a fi sensibilizatoare puternice la insulină prin activarea PPAR- γ , în timp ce fibrații scad hipertrigliceridemia și cresc HDL prin activarea PPAR- α . Este interesant de observat că aceste medicamente au fost în uz clinic înainte de a se realiza că acești receptori au fost exprimați și în celulele vasculare și imune. Studiile ulterioare au stabilit că PPAR-urile au fost exprimate în celulele vasculare și inflamatorii, cu o bază de date destul de extinsă care demonstrează, în general, că activarea PPAR limitează expresia genei inflamatorii în EC, VSMC și macrofage in vitro. [174 - 176] Tratamentul in vivo al șoarecilor hipercolesterolemici cu liganzi PPAR- α și PPAR- γ a suprimat, de asemenea, formarea de leziuni în diferite modele cu și fără diabet. [177] Efectele PPAR s-au corelat cu modificări în formarea celulelor de spumă de macrofage in vitro. PPAR- δ a fost, de asemenea, studiat și implicat în aceste procese, deși niciun agonist PPAR- δ nu a atins vreodată aprobarea clinică. [178] Studiile de markeri surogat au arătat că agoniștii PPAR- γ și PPAR- α ar putea reduce hsCRP și scădea grosimea intima-media carotidiană. [179] Cu toate acestea, extinderea acestui set de date relativ robust la oameni a dat rezultate mixte, așa cum sa discutat în altă parte. Pe scurt, o meta-analiză a unor studii mai mici cu rosiglitazonă a sugerat creșterea evenimentelor CV. [180] Un studiu prospectiv, controlat cu placebo, cu pioglitazonă — PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) — a demonstrat o reducere cu 20% a obiectivului secundar al evenimentelor CV majore la pacienții cu diabet zaharat. [181] Un obiectiv primar combinat potențial greșit, care includea obiective de obicei neresponsive, cum ar fi intervenția la boli vasculare periferice, a fost nul, făcând acest rezultat mai dificil de interpretat. Important, pioglitazona nu pare să aibă un risc mai mare de evenimente adverse în acest studiu. În mod similar, fibrații ca agoniști ai PPAR- α au prezentat evenimente CV reduse atunci când sunt utilizați singuri (gemfibrozil, Studiul de intervenție pentru Veterans Administration-HDL „VA-HIT"), dar au existat dovezi mai puțin definitive în combinație cu statine, probabil subgrupul de pacienți cu TG mai mare și niveluri mai scăzute de HDL fiind cel mai probabil să beneficieze. [182 , 183]

În ceea ce privește biologia vasculară a diabetului, experiența PPAR oferă perspective potențiale și puncte de precauție. Datele și studiile anterioare care continuă să apară identifică PPAR-urile ca regulatori critici la intersecția metabolismului, inflamației și aterosclerozei. Trebuie menținută o distincție necesară între ținta biologică și agent(i) terapeutic(i). Într-adevăr, în acest sens, unele eforturi continuă pentru a identifica abordări mai bune pentru modularea activității PPAR, inclusiv un dublu PPAR- α -PPAR- γ care se află într-un studiu clinic amplu, în stadiu avansat, la pacienții cu sindroame coronariene acute. [184] Biologia PPAR stabilește mai multe argumente pentru modul în care diferiți agenți care interacționează cu PPAR ar putea exercita răspunsuri biologice diferite. Dacă rosiglitazona crește riscul CV, s-ar putea pune la îndoială și validitatea markerilor surogat, având în vedere îmbunătățirile observate cu rosiglitazona. Poate că concluzia mai largă este că pentru a evalua în mod adecvat agenții cu potențialul de a reduce evenimentele CV, sunt necesare studii clinice randomizate definitive. Experiența cu pioglitazonă subliniază necesitatea ca aceste studii să fie atent gândite, având în vedere că inversarea obiectivelor primare și secundare în acest studiu și o
o durată mai lungă, poate avea un efect profund asupra peisajului terapeutic al diabetului zaharat. Incretinele (analogii peptidei-1 asemănătoare glucagonului), o nouă modalitate terapeutică pentru diabet, au, de asemenea, efecte directe asupra sistemului vascular. [185 , 186] Incretinele sunt hormoni gastrointestinali care cresc eliberarea de insulină din celulele beta pancreatice. Ca și în cazul biologiei PPAR, efectele incretinelor asupra rezultatelor CV rămân o problemă importantă de studiu.

Spre deosebire de complexitatea experienței clinice cu agenții PPAR, inhibitorii de HMG-CoA reductază (statine) s-au dovedit că scad în mod clar riscul CV în general, precum și la pacienții cu diabet zaharat. [187] Mai multe linii de dovezi sugerează că beneficiile statinelor pot deriva din efectele antiinflamatorii, inclusiv unele care pot fi independente de scăderea LDL. Statinele scad nivelurile circulante ale hsCRP, așa cum s-a observat în studiile randomizate, prospective privind rezultatele BCV primare și secundare. În special, în studiul Pravastatin sau Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy— Thrombolysis in Myocardial Infarct 22 (PROVE IT–TIMI 22), pacienții care au beneficiat cel mai mult de terapia cu doze mari de atorvastatină după evenimentele de sindrom coronarian acut au fost acei indivizi care au atins un nivel de LDL-colesterol sub L70 mg/lcolesterol/L70 mg/lc. mg/L. [146] Aceste descoperiri clinice sugerează că statinele posedă proprietăți antiinflamatorii. În JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), 17.802 de persoane fără BCV cunoscute cu niveluri medii ale colesterolului LDL (< 130 mg/dL, mediană 108 mg/dL), dar nivelurile hsCRP de 2 mg/L sau mai mari au fost randomizate fie touros, fie placebo. [188] Studiul a fost încheiat după numai 3 ani, când analiza intermediară a evidențiat o reducere cu 44% a finalului CV primar. Grupul de tratament a avut reduceri semnificative ale hsCRP (37%), dar și reduceri ale colesterolului LDL (50%), făcând o concluzie definitivă că beneficiul derivat din scăderea inflamației este dificil. Studiile preclinice continuă să sugereze diferite mecanisme prin care statinele pot scădea inflamația independent de scăderea LDL, inclusiv modificări în modificarea proteinelor, inducerea altor ținte, cum ar fi factorii de transcripție Kruppel-like factor (KLF) și modificări în stabilitatea ARNm, așa cum este raportat pentru eNOS.

Având în vedere că statinele par să scadă atât inflamația, cât și LDL, a apărut interesul pentru alte terapii care ar putea scădea inflamația într-o manieră neutră pentru LDL. Două studii clinice mari sunt în curs de desfășurare care vor testa direct ipoteza inflamației: Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT; identificatorul ClinicalTrials.gov NCT01594333) și Cardiovascular Risk Reduction Trial (CANTOS; identificatorul ClinicalTrials.gov NCT01327846).

Studiul CIRT, sponsorizat de National Institutes of Health, este un studiu multicentric, controlat cu placebo, în care pacienții cu CAD stabilă, tratați standard (inclusiv statine) *și* sindrom metabolic sau T2DM (n = 7000), care vor fi randomizați la doze foarte mici de metotrexat (15 până la 20 mg pe săptămână) cu suplimente de folat. Metotrexatul a fost ales deoarece acest medicament aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) scade hsCRP fără a afecta nivelul lipidelor, are un profil de siguranță excelent, este bine tolerat și este ieftin. Șapte studii observaționale nerandomizate asupra pacienților cu artrită reumatoidă sau artrită psoriazică au demonstrat o reducere semnificativă a evenimentelor CV în rândul persoanelor care iau doze mici de metotrexat. În special, pacienții cu afecțiuni inflamatorii cronice

precum lupusul, artrita reumatoidă sau boala inflamatorie intestinală sunt excluse din studiu. Acest studiu va testa direct dacă reducerea inflamației poate reduce BCV recurentă la pacienții cu diabet. Înscrierea a fost programată să înceapă în octombrie 2012.

Studiul CANTOS este un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, bazat pe evenimente, care va testa dacă canakinumab subcutanat trimestrial, un anticorp monoclonal uman care neutralizează acțiunea IL-1 β , poate reduce ratele de infarct miocardic recurent, accident vascular cerebral și deces prin BCV. Faptul că cristalele intracelulare de colesterol activează inflamazomul proteinei receptorului Nod-like 3 (NLRP3), o cale de semnalizare care generează forma activă a IL-1 β , împreună cu alte date, a oferit rațiunea studiului inhibării IL-1 β în BCV.[189] IL-1 β a fost direct implicată în ateroscleroză și tromboză. Studiul va înrola pacienți la cel puțin 30 de zile după infarct miocardic cu niveluri hsCRP de 2 mg/L sau mai mari. S-a demonstrat că Canakinumab reduce biomarkerii inflamatori, inclusiv hsCRP. Rezultatele atât ale CIRT, cât și ale CANTOS vor furniza date cruciale ale studiilor clinice cu privire la dacă țintirea inflamației în sine poate modifica istoria naturală a BCV la pacienții cu boală metabolică sau T2DM.

REZUMAT

Referințe

1. Eckel RH: Diabetic dyslipidemia and cardiovascular risk, *Curr Diab Rep* 8:421 – 423, 2008.
2. Mooradian AD: Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5:150 – 159, 2009.
3. Renard CB, Kramer F, Johansson F și colab.: Diabetul și anomaliile lipidelor asociate diabetului au efecte distincte asupra inițierii și progresiei leziunilor aterosclerotice, *J Clin Invest* 114:659 – 668, 2004.
4. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al: Dysfunctional adiposity and the risk of prediabet and type 2 diabetes in obeeze adults, *JAMA* 308:1150 – 1159, 2012.
5. Adiels M, Borén J, Caslake MJ, et al: Supraproducția de VLDL1 determinată de hiperglicemie este o caracteristică dominantă a dislipidemiei diabetice, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1697 – 1703, 2005.
6. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, et al: Supraproducția de lipoproteine cu densitate foarte scăzută este semnul distinctiv al dislipidemiei în sindromul metabolic, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1225 – 1236, 2008.
7. Chan DC, Pang J, Romic G și colab.: Hipertrigliceridemie postprandială și boli cardiovasculare: terapii curente și viitoare, *Curr Atheroscler Rep* 15:309, 2013.
8. Pang J, Chan DC, Barrett PH și colab.: Dislipidemie postprandială și diabet: aspecte mecanice și terapeutice, *Curr Opin Lipidol* 23:303 – 309, 2012.
9. Teno S, Uto Y, Nagashima H, et al: Asociația hipertrigliceridemiei postprandiale și grosimea intima-media carotidiană la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabetes Care* 23:1401 – 1406, 2000.
10. Ruby MA, Goldenson B, Orasanu G, et al: hidroliza VLDL prin LPL activează PPAR-alfa prin generarea de acizi grași nelegați, *J Lipid Res* 51:2275 – 2281, 2010.
11. Ziouzenkova O, Perrey S, Asatryan L și colab.: Lipoliza lipoproteinelor bogate în trigliceride generează liganzi PPAR: dovezi pentru un rol antiinflamator pentru lipoprotein lipaza, *Proc Natl Acad Sci USA* 100:2730 – 2735, 2003.
12. Augustus A, Yagyu H, Haemmerle G și colab.: Knock-out specific cardiac al lipoprotein lipazei alterează metabolismul trigliceridelor lipoproteinelor plasmatice și expresia genei cardiace, *J Biol Chem* 279:25050 – 25057, 2004.
13. Chawla A, Lee CH, Barak Y și colab.: PPARdelta este un senzor de lipoproteine cu densitate foarte scăzută în macrofage, *Proc Natl Acad Sci USA* 100:1268 – 1273, 2003.
14. Brown JD, Plutzky J: Receptorii activați de proliferatori de peroxizomi ca puncte nodale transcripționale și ținte terapeutice, *Circulation* 115:518 – 533, 2007.
15. Rosenson RS, Wright RS, Farkouh M, et al: Modulating peroxisome proliferator-activated receptors for therapeutic benefit? Biologie, experiență clinică și perspective de viitor, *Am Heart J* 164:672 – 680, 2012.
16. Chakravarthy MV, Lodhi IJ, Yin L și colab.: Identificarea unui ligand endogen relevant din punct de vedere fiziologic pentru PPARalpha în ficat, *Cell* 138:476 – 488, 2009.
17. Haemmerle G, Moustafa T, Woelkart G și colab.: Catabolismul grăsimilor mediat de ATGL reglează funcția mitocondrială cardiacă prin PPAR-alfa și PGC-1, *Nat Med* 17:1076 – 1085, 2011.
18. Brown JD, Oligino E, Rader DJ și colab.: Hidroliza VLDL de către lipaza hepatică reglează răspunsurile transcripționale PPARdelta, *PLoS One* 6:e21209, 2011.
19. Zheng C, Azcutia V, Aikawa E și colab.: Statinele suprimă activarea celulelor endoteliale vasculare induse de apolipoproteina CIII și aderența monocitelor, *Eur Heart J* , 2012.
20. Asztalos BF, Demissie S, Cupples LA și colab.: LpA-I, LpA-I: A-II HDL și CHD-risc: the Framingham Offspring Study and the Veterans Affairs HDL Intervention Trial, *Atherosclerosis* 188:59 – 67, 2006.
21. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, et al: Concentrațiile de lipaze endoteliale sunt crescute în sindromul abolic și asociate cu ateroscleroza coronariană, *PLoS Med* 3:e22, 2006.
22. Paradis ME, Badellino KO, Rader DJ și colab.: adipozitate viscerală și lipază endotelială, *J Clin Endocrinol Metab* 91:3538 – 3543, 2006.
23. Paradis ME, Badellino KO, Rader DJ și colab.: Lipaza endotelială este asociată cu inflamația la om, *J Lipid Res* 47:2808 – 2813, 2006.
24. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP și colab.: Lipaza endotelială este crescută în vivo de inflamația la om, *Circulation* 117:678 – 685, 2008.
25. Li C, Zhang W, Zhou F și colab.: Inhibitori ai proteinei de transfer al esterului de colesteril în tratamentul dislipidemiei: o revizuire sistematică și meta-analiză, *PLoS One* 8:e77049, 2013.
26. Investigatorii AIM-HIGH, Boden WE, Probstfield JL și colab.: Niacina la pacienții cu niveluri scăzute de HDL-cholesterol care primesc terapie intensivă cu statine, *N Engl J Med* 365:2255 – 2267, 2011.
27. Adiels M, Taskinen MR, Boren J: Ficat gras, rezistență la insulină și dislipidemie, *Curr Diab Rep* 8:60 – 64, 2008.
28. Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA: RAGE biology, atherosclerosis and diabet, *Clin Sci (Londra)* 121:43 – 55, 2011.
29. Harja E, Bu DX, Hudson BI și colab.: Stresurile vasculare și inflamatorii mediază ateroscleroza prin RAGE ȘI LIGANZII SĂI LA șoareci apoE - / - , *J Clin Invest* 118:183 - 194, 2008.
30. Yan SF, Barile GR, D ' Agati V, et al: Biologia RAGE și liganzii săi: descoperirea mecanismelor la inima diabetului și a complicațiilor sale, *Curr Diab Rep* 7:146 – 153, 2007.
31. Hirayama S, Soda S, Ito Y, et al: Modificarea circadiană a concentrației serice a colesterolului LDL mic dens la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Clin Chim Acta* 411:253 – 257, 2009.
32. Lichtman AH, Binder CJ, Tsimikas S, et al: Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches, *J Clin Invest* 123:27 – 36, 2013.
33. Assert R, Scherk G, Bumbure A și colab.: Reglarea proteinei kinazei C prin hiperglicemie pe termen scurt în trombocite umane in vivo și in vitro, *Diabetologia* 44:188 – 195, 2001.
34. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, et al: Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 8:1663 – 1669, 2010.
35. Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ: Efectele concentrațiilor crescute de glucoză asupra reactivității trombocitelor la subiecții sănătoși și la pacienții cu și fără diabet zaharat, *Am J Cardiol* 92:1362 – 1365, 2003.
36. Yamagishi S, Matsui T, Ueda S, et al: Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovas cular disease (CVD) in diabetes, *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 5:236 – 240, 2007.
37. Undas A, Wiek I, Stepien E și colab.: Hiperglicemia este asociată cu formarea îmbunătățită a trombinei , activarea trombocitelor și rezistența la liză a cheagurilor de fibrină la pacienții cu sindrom coronarian acut , *Diabetes Care* 31:1590 – 1595, 2008.
38. Yngen M, Ostenson CG, Li N și colab.: Hiperglicemia acută crește P-selectina solubilă la pacienții de sex masculin cu diabet zaharat ușor, *Blood Coagul Fibrinolysis* 12:109 – 116, 2001.
39. Ueno M, Ferreiro JL, Tomasello SD și colab.: Profilul funcțional al căii de semnalizare a receptorului plachetar P2Y(1)(2) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană, *Thromb Haemost* 105:730 – 732, 2011.
40. Morel O, Kessler L, Ohlmann P, et al: Diabetul și trombocitele: către noi parametri terapeutici pentru aterotromboza diabetică, *Atherosclerosis* 212:367 – 376, 2010.
41. Tsimerman G, Roguin A, Bachar A, et al: Implicarea microparticulelor în complicațiile vasculare diabetice, *Thromb Haemost* 106:310 – 321, 2011.
42. Li Y, Woo V, Bose R: Hiperactivitatea trombocitelor și homeostazia anormală de Ca(2 +) în diabetul zaharat, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H1480 – H1489, 2001.
43. Dean WL, Chen D, Brandt PC și colab.: Reglarea membranei plasmatice plachetare Ca2 + -ATPazei prin fosforilarea dependentă de cAMP și tirozină, *J Biol Chem* 272:15113 – 15119, 1997.
44. Schaeffer G, Wascher TC, Kostner GM și colab.: Alterările în semnalizarea plachetelor Ca2+ la pacienții diabetici se datorează formării crescute de anioni superoxid și producției reduse de oxid nitric , *Diabetologia* 42:167 – 176, 1999.

Diabetul este o afecțiune complexă cu o patogeneză, cum ar fi ateroscleroza, care implică mai multe intrări diferite și reprezintă probabil forme distincte chiar și dincolo de denumiri precum tipul 1 și tipul 2. Subtilitățile acestei imagini sunt evidente în încercările de a deconvolua natura biologiei vasculare a aterosclerozei diabetice - factorii care conduc tulburarea, oferă și determină speranțe deschise pentru întreruperea acesteia. istorie. Provocările în înțelegerea bazei moleculare a intersecției diabetului zaharat și aterosclerozei sunt numeroase, având în vedere problemele care se suprapun între aceste două boli: faze subclinice foarte lungi, o frecvență în populație care stabilește variabile multiple de confuzie, baze mecanice comune și jucători celulari precum adipocitele și macrofagele cu multe caracteristici similare . Toate aceste probleme se combină cu experiența clinică pentru a formula o întrebare fundamentală în acest domeniu: în ce măsură este ateroscleroza diabetică unică și distinctă de ateroscleroză , ori este pur și simplu aceeași boală accelerată în contextul hiperglicemiei și al altor factori? Este uimitor că, în ciuda eforturilor intense ale multor grupuri care au folosit abordări diferite de-a lungul multor ani, această întrebare rămâne nerezolvată. În mod clar, problemele luate în considerare aici sunt importante în ateroscleroza diabetică, indiferent dacă sunt sau nu unice pentru diabet. Dislipidemia diabetică este o parte centrală a tabloului diabetic, cu toate componentele cheie ale peretelui arterial și ale sistemului inflamator alterate prin interacțiunea cu metabolismul lipidic alterat al diabetului. Trombogenitatea crescută contribuie în mod clar la rezultatele CV la pacienții cu diabet ; măsura în care toate aspectele coagulării sunt modificate în diabet este impresionantă. Disfuncția endotelială este o parte incipientă a bolii chiar înainte ca diabetul sau complicațiile cardiovasculare să devină evidente. În cele din urmă, răspunsurile inflamatorii generate de elementele de bază ale diabetului, cum ar fi hiperglicemia, FFA crescute și ROS crescute, ne pot îndrepta în direcția pe care trebuie să ne îndreptăm dacă vrem să înțelegem mai bine ateroscleroza diabetică, să identificăm problemele mai devreme și să îmbunătățim în continuare rezultatele.

45. Randriamboavonjy V, Isaak J, Elgheznawy A și colab.: Inhibarea calpainei stabilizează proteomul trombocitar și reactivitatea în diabet, *Blood* 120:415 – 423, 2012.
46. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al: Inhibarea trombocitelor de către insulină este absentă în diabetul zaharat de tip 2, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:417 – 422, 2006.
47. Hers I: factorul de creștere asemănător insulinei-1 potențează activarea trombocitelor prin calea IRS/PI3Kalpha, *Blood* 110:4243 – 4252, 2007.
48. Anfossi G, Mularoni EM, Burzacca S, și colab: Rezistența trombocitelor la nitrați în obezitate și obezitate NIDDM și sensibilitate normală a trombocitelor atât la insulină, cât și la nitrați în NIDDM slab, *Diabetes Care* 21:121 – 126, 1998.
49. Pedreno J, Hurt-Camejo E, Wiklund O, și colab: Funcția trombocitelor la pacienții cu hipertrigliceridemie familială : dovezi că reactivitatea trombocitelor este modulată de conținutul de apolipoproteină E al particulelor de lipoproteine cu densitate foarte joasă, *Metabolism* 49:942 – 949, 2000.
50. Ferretti G, Rabini RA, Bacchetti T și colab.: Lipoproteinele glicate cu densitate joasă modifică proprietățile trombocitelor: un studiu compoziţional și funcțional, *J Clin Endocrinol Metab* 87:2180 – 2184, 2002.
51. Anfossi G, Russo I, Trovati M: Platelet dysfunction in central obesity, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19:440 – 449, 2009.
52. Russo I, Traversa M, Bonomo K, et al: În obezitatea centrală, pierderea în greutate restabilește sensibilitatea trombocitelor la oxid nitric și prostaciclină, *Obesity (Silver Spring)* 18:788 – 797, 2009.
53. Freedman JE: Stresul oxidativ și trombocitele, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:s11 – s16, 2008.
54. Schneider DJ: Factori care contribuie la creșterea reactivității plachetare la persoanele cu diabet, *Diabetes Care* 32:525 – 527, 2009.
55. De Cristofaro R, Rocca B, Vitacolonna E și colab.: Oxidarea lipidelor și proteinelor contribuie la o stare protrombotică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *J Thromb Haemost* 1:250 – 256, 2003.
56. Lim HS, Blann AD, Lip GY: ligand CD40 solubil, P-selectină solubilă, interleukina-6 și factor tisular în diabetul zaharat: relații cu boala cardiovasculară și intervenția factorului de risc, *Circulation* 109:2524 – 2528, 2004.
57. Gerrits AJ, Koekman CA, van Haeften TW, și colab.: Sinteza factorului de țesut plachetar la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este rezistentă la inhibarea de către insulină, *Diabetes* 59:1487 – 1495, 2010.
58. Boden G, Rao AK: Efectele hiperglicemiei și hiperinsulinemiei asupra căii factorului de țesut a coagulării sângelui, *Curr Diab Rep* 7:223 – 227, 2007.
59. Heywood DM, Mansfield MW, Grant PJ: Polimorfisme ale genelor factor VII, niveluri ale factorului VII:C și caracteristici ale rezistenței la insulină în diabetul zaharat non-insulino-dependent, *Thromb Haemost* 75:401 – 406, 1996.
60. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, și colab.: Activitatea fibrinolitică, factorii de coagulare și incidența pe termen lung a bolii cardiace ischemice în Northwick Park Heart Study, *Lancet* 342:1076 – 1079, 1993.
61. Karatela RA, Sainani GS: Interrelație între factorul VII de coagulare și obezitate în diabetul zaharat (tip 2), *Diabetes Res Clin Pract* 84:e41 – e44, 2009.
62. Grant PJ: Diabetes mellitus as a prothrombotic condition, *J Intern Med* 262:157 – 172, 2007.
63. Aoki I, Shimoyama K, Aoki N și colab.: Generarea trombinei dependentă de trombocite la pacienții cu diabet zaharat: efectele controlului glicemic asupra coagulabilității în diabet, *J Am Coll Cardiol* 27:560 – 566, 1996.
64. Osende JI, Badimon JJ, Fuster V și colab.: Trombogenitatea sângelui la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este asociată cu controlul glicemic, *JAm Coll Cardiol* 38:1307 – 1312, 2001.
65. Guardado-Mendoza R, Jimenez-Ceja L, Pacheco-Carrasco MF și colab.: Fibrinogen is associated with silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus, *Acta Cardiol* 64:523 – 530, 2009.
66. Koenig W: Fibrin (ogen) în bolile cardiovasculare: o actualizare, *Thromb Haemost* 89:601 – 609, 2003.
67. Le DS, Miles R, Savage PJ, et al: Asocierea concentrației plasmatice de fibrinogen cu complicațiile microvasculare diabetice la adulții tineri cu debut precoce al diabetului de tip 2, *Diabetes Res Clin Pract* 82:317 – 323, 2008.
68. Rodrigues TC, Snell-Bergeon JK, Maahs DM și colab.: Nivelurile mai ridicate de fibrinogen prezic progresia calcificării arterei coronare la adulții cu diabet zaharat de tip 1, *Atherosclerosis* 210:671 – 673, 2010.
69. Raynaud E, Pérez-Martin A, Brun J, și colab.: Relații între fibrinogen și rezistență la insulină, *Atherosclerosis* 150:365 – 370, 2000.
70. Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M și colab.: Insulina crește în mod acut producția de fibrinogen la persoanele cu diabet de tip 2, dar nu la persoanele fără diabet, *Diabetes* 52:1851 – 1856, 2003.
71. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP: Fibrinogen: a predictor of vascular disease, *Curr Pharm Des* 13:1647 – 1659, 2007.
72. Sobel BE, Schneider DJ: Funcția trombocitelor, coagulopatia și fibrinoliza afectată în diabet, *Cardiol Clin* 22:511 – 526, 2004.
73. Hernández-Espinosa D, Ordóñez A, Miñano A, et al: Hyperglycaemia impairs antithrombin secretion: possible contribution to the thrombotic risk of diabet, *Thromb Res* 124:483 – 489, 2009.
74. Falciani M, Gori AM, Fedi S și colab.: Niveluri în circulație crescute ale factorului de țesut și inhibitorului căii factorului de țesut la pacienții cu boală cardiacă ischemică, *Thromb Haemost* 79:495 – 499, 1998.
75. Mitchell CT, Kamineni A, Palmas W, și colab: Tissue factor pathway inhibitor, vascular risk factors and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, *Atherosclerosis* 207:277 – 283, 2009.
76. Zawadzki C, Susen S, Richard F și colab.: Dislipidemia schimbă echilibrul factorului tisular/inhibitorul căii factorului tisular către trombogenitatea crescută în plăcile aterosclerotice: dovezi pentru un efect corector al statinelor, *Atheroscleroza* 195:e117 – e125, 2007.
77. Leurs PB, van Oerle R, Wolffenbuttel BH, și colab: Increased tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and coagulation in patients with insulina-dependent diabetes mellitus, *Thromb Haemost* 77:472 – 476, 1997.
78. Holroyd EW, Simari RD: Sisteme biologice interdependente, molecule multifuncționale: rolul evolutiv al inhibitorului căii factorului tisular dincolo de anticoagulare, *Thromb Res* 125 (Suppl 1): S57 – S59, 2010.
79. Dahlback B, Villoutreix BO: The anticoagulant protein C pathway, *FEBS Lett* 579:3310 – 3316, 2005.
80. Yamaji K, Wang Y, Liu Y, et al: Proteina C activată, o proteină anticoagulantă naturală, are proprietăți antioxidante și inhibă peroxidarea lipidelor și formarea avansată a produselor finale de glicație, *Thromb Res* 115:319 – 325, 2005.
81. Folsom AR, Ohira T, Yamagishi K și colab.: Proteina C scăzută și incidența accidentului vascular cerebral ischemic și a bolii coronariene: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), *J Thromb Hae most* 7:1774 – 1778, 2009.
82. Matsumoto K, Yano Y, Gabazza EC, et al: Corelația inversă între generarea de proteină C activată și aterosclerosa carotidiană la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabet Med* 24:1322 – 1328, 2007.
83. Li YH, Shi GY, Wu HL: Rolul trombomodulinei în aterosclerosă: de la bancă la pat, *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 4:183 – 187, 2006.
84. Karakas M, Baumert J, Herder C și colab.: Trombomodulină solubilă în boala coronariană: lipsa unei asocieri în studiul de cohortă de caz MONICA/KORA, *J Thromb Haemost* 9:1078 – 1080, 2011.
85. Salomaa V, Wu KK: Trombomodulină solubilă ca predictor al bolii coronariene incidente, *Lancet* 354:1646 – 1647, 1999.
86. Thorand B, Baumert J, Herder C și colab.: Trombomodulină solubilă ca predictor al diabetului de tip 2: rezultate din studiul de cohortă de caz MONICA/KORA Augsburg, 1984 – 1998, *Diabetologia* 50:545 – 548, 2007.
87. Aso Y, Fujiwara Y, Tayama K, et al: Relația dintre nivelurile de trombomodulină solubilă în plasmă și sindromul de rezistență la insulină în diabetul de tip 2: o comparație cu factorul von Willebrand, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109:210 – 216, 2001.
88. Aso Y, Fujiwara Y, Tayama K și colab.: Relația dintre trombomodulină solubilă în plasmă și coagulare sau fibrinoliză în diabetul de tip 2, *Clin Chim Acta* 301:135 – 145, 2000.
89. Dunn EJ, Ariens RA, Grant PJ: Influența diabetului de tip 2 asupra structurii și funcției fibrinei, *Diabetologia* 48:1198 – 1206, 2005.
90. Dunn EJ, Philippou H, Ariens RA, et al: Mecanisme moleculare implicate în rezistența fibrinei la liza cheagurilor de către plasmină la subiecții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabetologia* 49:1071 – 1080, 2006.
91. Pieters M, Covic N, van der Westhuizen FH și colab: Controlul glicemic îmbunătățește caracteristicile rețelei de fibrină în diabetul de tip 2 - un model de fibrinogen purificat, *Thromb Haemost* 99:691 – 700, 2008.
92. Carter AM, Catto AJ, Grant PJ: Determinanții antigenului tPA și asocierile cu boala coronariană și boala cerebrovasculară acută, *Thromb Haemost* 80:632 – 636, 1998.
93. Hoekstra T, Geleijnse JM, Schouten EG și colab: Inhibitor de activator de plasminogen de tip 1: determinanții săi plasmatici și relația cu riscul cardiovascular, *Thromb Haemost* 91:861 – 872, 2004.
94. Ajjan R, Grant PJ: Coagularea și boala aterotrombotică, *Atherosclerosis* 186:240 – 259, 2006.
95. Alessi MC, Juhan-Vague I: PAI-1 și sindromul metabolic: legături, cauze și consecințe, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:2200 – 2207, 2006.
96. Festa A, Williams K, Tracy RP și colab.: Progresia nivelurilor de inhibitor al activatorului de plasminogen-1 și fibrină în relație cu diabetul de tip 2 incident, *Circulation* 113:1753 – 1759, 2006.
97. Cefalu WT, Schneider DJ, Carlson HE, et al: Efectul combinației glipizide GITS/metformin asupra parametrilor fibrinolitici și metabolici la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 slab controlați, *Diabetes Care* 25:2123 – 2128, 2002.
98. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, et al: Rezistența la insulină este asociată cu un nivel circulant crescut al inhibitorului de fibrinoliză activabil de trombină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *J Clin Endocrinol Metab* 87:660 – 665, 2002.
99. Yano Y, Kitagawa N, Gabazza EC și colab.: Niveluri crescute de inhibitor al fibrinolizei activabile de trombină în plasmă la pacienții diabetici de tip 2 normotensivi cu microalbuminurie, *J Clin Endocrinol Metab* 88:736 – 741, 2003.
100. Colucci M, D ' Aprile AM, Italia A, et al: Inhibitorul fibrinolizei activabile cu trombină (TAFI) nu inhibă tromboliza in vitro prin concentrații farmacologice de t-PA, *Thromb Haemost* 85:661 – 666, 2001.
101. Meltzer ME, Doggen CJ, de Groot PG și colab: Nivelurile plasmatice ale proteinelor fibrinolitice și riscul de infarct miocardic la bărbați, *Blood* 116:529 – 536, 2010.
102. Bayés-Genís A, Guindo J, Oliver A și colab.: Niveluri crescute de complexe plasmin-alfa2 antiplasmină în angina instabilă, *Thromb Haemost* 81:865 – 868, 1999.
103. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH și colab: Markerii de activare fibrinolitică prezic infarctul miocardic la vârstnici. The Cardiovascular Health Study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:493 – 498, 1999.
104. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, et al: Relația dintre generarea de plasmină și factorii de risc cardiovascular la bărbați și femei în vârstă, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:499 – 504, 1999.
105. Guimarães AH, de Bruijne EL, Lisman T, et al: Hypofibrinolysis is a risk factor for arterial thrombosis at young age, *Br J Haematol* 145:115 – 120, 2009.
106. Goldfine AB, Beckman JA, Betensky RA și colab.: Istoricul familial al diabetului zaharat este un determinant major al funcției endoteliale, *J Am Coll Cardiol* 47:2456 – 2461, 2006.
107. Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway, *N Engl J Med* 329:2002 – 2012, 1993.
108. Kinlay S, Libby P, Ganz P: Funcția endotelială și boala arterelor coronare, *Curr Opin Lipidol* 12:383 – 389, 2001.
109. Furchgott RF, Zawadzki JV: Rolul obligatoriu al celulelor endoteliale în relaxarea mușchiului neted arterial de către acetilcolină, *Nature* 288:373 – 376, 1980.
110. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC și colab.: MCP-1 și IL-8 declanșează aderența fermă a monocitelor la endoteliul vascular în condiții de curgere, *Nature* 398:718 – 723, 1999.
111. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM și colab.: Vasodilatație dependentă de endoteliu afectată la pacienții cu diabet zaharat dependent de insulină, *Circulation* 88:2510 – 2516, 1993.
112. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA și colab.: Vasodilatație mediată de oxid nitric afectată la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent, *J Am Coll Cardiol* 27:567 – 574, 1996.
113. Takaya T, Hirata K, Yamashita T și colab: Un rol specific pentru speciile reactive de oxigen derivate de eNOS în progresia aterosclerozei, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1632 – 1637, 2007.
114. Hayashi T, Sumi D, Juliet PA și colab.: Transferul genic al NO sintazei endoteliale, dar nu eNOS plus NOS inductibil, aterosclerosa regresată la iepuri, *Cardiovasc Res* 61:339 – 351, 2004.
115. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R și colab.: Nivelurile crescute de acizi graşi liberi circulanți afectează vasodilatația dependentă de endoteliu, *J Clin Invest* 100:1230 – 1239, 1997.
116. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW și colab: Rezistența la insulină indusă de acizi grași liberi este asociată cu activarea proteinei kinazei C teta și cu modificări în cascada de semnalizare a insulinei, *Diabetes* 48:1270 – 1274, 1999.
117. Paixao J, Dinis TC, Almeida LM: Antocianinele dietetice protejează celulele endoteliale împotriva căii de apoptoză mitocondrială indusă de peroxinitrit și translocarea nucleară Bax: o abordare in vitro, *Apoptoza* 16:976 – 989, 2011.
118. *Dickhout J.*
119. Zou MH, Shi C, Cohen RA: Glucoza ridicată prin peroxinitrit provoacă nitrarea tirozinei și inactivarea prostaciclinei sintetazei care este asociată cu apoptoza mediată de receptorul tromboxan/prostaglandină H(2) și expresia moleculei de adeziune în celulele endoteliale aortice umane cultivate, Diabet , 8202019 .
120. Bauersachs J, Schafer A: Tetrahidrobiopterina și raportul dimer/monomer eNOS - un indiciu pentru decuplarea eNOS în diabet? *Cardiovasc Res* 65:768 – 769, 2005.
121. Kar S, Bhandar B, Kavdia M: Impactul SOD în decuplarea eNOS: o sabie cu două tăișuri între peroxid de hidrogen și peroxinitrit, *Free Radic Res* 46:1496 – 1513, 2012.
122. Gow AJ, Farkouh CR, Munson DA și colab.: Semnificația biologică a modificărilor proteinei mediate de oxid nitric, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287: L262 – L268, 2004.
123. Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, et al: Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress, *Diabetologia* 44:834 – 838, 2001.
124. Kanda T, Brown JD, Orasanu G, et al: PPARgamma în endoteliu reglează răspunsurile metabolice la dieta bogată în grăsimi la șoareci, *J Clin Invest* 119:110 – 124, 2009.
125. Tsuchiya K, Tanaka J, Shuiqing Y, et al: FoxOs integrează acțiunile pleiotrope ale insulinei în endoteliul vascular pentru a proteja șoarecii de aterosclerosă, *Cell Metab* 15:372 – 381, 2012.
126. Qiang L, Tsuchiya K, Kim-Muller JY și colab: Creșterea aterosclerozei și a disfuncției endoteliale la șoareci care poartă alele deacetilate constitutiv ale genei Foxo1, *J Biol Chem* 287:13944 – 13951, 2012.
127. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, și colab.: O dietă aterogenă induce rapid VCAM-1, o moleculă de aderență a leucocitelor mononucleare reglabile cu citokine, în endoteliul aortic de iepure, *Arterioscler Thromb* 13:197 – 204, 1993.
128. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr: Expresia endotelială a unei molecule de adeziune a leucocitelor mononucleare în timpul aterogenezei, *Science* 251:788 – 791, 1991.
129. de Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM: Concentrația plasmatică a moleculei de adeziune a celulelor vasculare solubile-1 și riscul cardiovascular ulterior, *J Am Coll Cardiol* 36:423 – 426, 2000.
130. Maganto-Garcia E, Tarrio ML, Grabie N și colab.: Modificările dinamice ale celulelor T reglatoare sunt legate de nivelurile de hipercolesterolemie indusă de dietă, *Circulation* 124:185 – 195, 2011.
131. Hernandez-Mijares A, Rocha M, Rovira-Llopis S, et al: Interacțiunile leucocitelor umane/celule endoteliale și disfuncția mitocondrială la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și asocierea lor cu ischemia miocardică tăcută, *Diabetes Care*, 2013.

132. Devaraj S, Jialal I, Yun JM, et al: Demonstration of toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 expression in monocytes of type 1 diabetes mellitus patients with microvascular complications, *Metabolism* 60:256 – 259, 2010.
133. Devaraj S, Tobias P, Jialal I: Knockout of toll-like receptor-4 attenuates the pro-inflamatory state of diabet, *Cytokine* 55:441 – 445, 2011.
134. Devaraj S, Tobias P, Kasinath BS, et al: Knockout of toll-like receptor-2 atenuează atât starea proinflamatoare a diabetului zaharat, cât și nefropatia diabetică incipientă, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1796 – 1804.
135. Fullard N, Wilson CL, Oakley F: Roles of c-Rel signaling in inflammation and disease, *Int J Biochem Cell Biol* 44:851 – 860, 2012.
136. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI și colab.: Ajungerea la locul inflamației: cascada de adeziune a leucocitelor actualizată, *Nat Rev Immunol* 7:678 – 689, 2007.
137. Tabas I: Consecințe și implicații terapeutice ale apoptozei macrofagelor în ateroscleroză: importanța stadiului leziunii și a eficienței fagocitare, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2255 – 2264, 2005.
138. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P și colab: Eroziunea plăcii este un substrat major pentru tromboza coronariană în infarctul miocardic acut, *Heart* 82:269 – 272, 1999.
139. Farb A, Burke AP, Tang AL și colab: Eroziunea plăcii coronare fără ruptură într-un miez lipidic. O cauză frecventă de tromboză coronariană în moartea coronariană subită, *Circulation* 93:1354 – 1363, 1996.
140. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, et al: Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis, *Ann NY Acad Sci* 902:230 – 239, 2000, discuția 239 – 240.
141. Topper JN, Cai J, Qiu Y, și colab: Vascular MADs: two novel MAD-related genes selectivly inductable by flow in human vascular endothelium, *Proc Natl Acad Sci USA* 94:9314 – 9319, 1997.
142. Topper JN, Wasserman SM, Anderson KR și colab.: Exprimarea cotransportatorului Na-K-Cl sensibil la bumetanide BSC2 este reglată diferențial de stimuli mecanici fluidi și inflamatori ai citokinelor în endoteliul vascular, *J Clin Invest* 99:2941 – 2949, 1997.
143. Hajra L, Evans AI, Chen M și colab.: Calea de transducție a semnalului NF-kappa B în celulele endoteliale aortice este pregătită pentru activare în regiuni predispuse la formarea leziunilor aterosclerotice, *Proc Natl Acad Sci USA* 97:9052 – 9057, 2000.
144. Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Progrese și provocări în traducerea biologiei aterosclerozei, *Nature* 473:317 – 325, 2011.
145. Castelli WP: Lipide, factori de risc și boala cardiacă ischemică, *Ateroscleroza* 124(Suppl):S1 – S9, 1996.
146. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 350:1495 – 1504, 2004.
147. Ridker PM, Buring JE, Shih J și colab.: Studiu prospectiv al proteinei C reactive și riscul de evenimente cardiovasculare viitoare în rândul femeilor aparent sănătoase, *Circulation* 98:731 – 733, 1998.
148. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ și colab.: Inflamație, aspirină și riscul bolilor cardiovasculare la bărbați aparent sănătoși, *N Engl J Med* 336:973 – 979, 1997.
149. Ridker PM, MacFadyen JG, Wolfert RL și colab.: Relația dintre masa și activitatea fosfolipazei A(2) asociate lipoproteinelor cu evenimentele vasculare incidente în rândul pacienților de prevenție primară alocați placebo sau terapiei cu statine: o analiză din studiul JUPITER, *Clin Chem* 58:877 – 8186, .
150. Despres JP: Obezitatea abdominală și bolile cardiovasculare: este inflamația veriga lipsă? *Can J Cardiol* 28:642 – 652, 2012.
151. Goldfine AB, Silver R, Aldhahi W, și colab.: Utilizarea salsalatului pentru a viza inflamația în tratamentul rezistenței la insulină și a diabetului de tip 2, *Clin Transl Sci* 1:36 – 43, 2008.
152. Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, et al: Acute-phase proteins among patients with type 1 diabet, *Diabetes Metab* 29:405 – 411, 2003.
153. Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ și colab.: Efectul controlului glicemic intensiv asupra nivelurilor markerilor de inflamație în diabetul zaharat de tip 1 în studiul de control al diabetului și complicații, *Circulation* 111:2446 – 2453, 2005.

153a. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 2013 Nov 12 epub print.

154. Hilgendorf I, Swirski FK: Making a difference: monocyte heterogeneity in cardiovascular disease, *Curr Atheroscler Rep* 14:450 – 459, 2012.
155. Kanter JE, Bornfeldt KE: Inflamație și ateroscleroză accelerată de diabet: mediatori de celule mieloide, *Trends Endocrinol Metab*, 2012.
156. Bradshaw EM, Raddassi K, Elyaman W, și colab.: Monocitele de la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 secretă spontan citokine proinflamatorii care induc celule Th17, *J Immunol* 183:4432 – 4439, 2009.
157. Swirski FK, Libby P, Aikawa E și colab.: Monocitele Ly-6Chi domină monocitoza asociată cu hipercolesterolemia și dau naștere la macrofage în ateromate, *J Clin Invest* 117:195 – 205, 2007.
158. Kanter JE, Kramer F, Barnhart S, et al: Diabetul promovează un fenotip macrofag inflamator și ateroscleroza prin acil-CoA sintetaza 1, *Proc Natl Acad Sci USA* 109: E715 – E724.
159. Brown AL, Zhu X, Rong S și colab.: Acizii grași Omega-3 ameliorează ateroscleroza prin modificarea favorabilă a subgrupurilor de monocite și limitarea recrutării monocitelor la leziunile aortice, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2122 – 2130, 2012.
160. Ryu SK, Mallat Z, Benessiano J, et al: Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes, *Circulation* 125:757 – 766, 2012.
161. Liao X, Sluimer JC, Wang Y și colab.: Autofagia macrofagelor joacă un rol protector în ateroscleroza avansată, *Cell Metab* 15:545 – 553, 2012.
162. Furuhashi M, Tuncman G, G€orgün CZ și colab.: Tratamentul diabetului zaharat și al aterosclerozei prin inhibarea proteinei de legare a acizilor grași aP2, *Nature* 447:959 – 965, 2007.
163. Hotamisligil GS: Stresul reticulului endoplasmatic și ateroscleroza, *Nat Med* 16:396 – 399, 2010.
164. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al: Chemical chaperones reduce ER stress and restaur glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabet, *Science* 313:1137 – 1140, 2006.
165. Lichtman AH: Imunitatea adaptivă și ateroscleroza: poveștile șoarecilor în AJP, *Am J Pathol* 182:5 – 9, 2012.
166. Hansson GK, Jonasson L: Descoperirea imunității celulare în placa aterosclerotică, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:1714 – 1717, 2009.
167. Giubilato S, Liuzzo G, Brugaletta S, și colab: Expansion of CD4 + CD28null T-limfocytes in diabetic patients: explorarea noi mecanisme patogenetice de creștere a riscului cardiovascular în diabetul zaharat, *Eur Heart J* 32:1214 – 1226, 2011.
168. Deiuliis J, Shah Z, Shah N, și colab: Inflamația adipoasă viscerală în obezitate este asociată cu modificări critice ale numărului de celule de reglare, *PLoS One* 6:e16376, 2011.
169. Fleischhacker E, Esenabhalu VE, Spitaler M și colab.: Diabetul uman este asociat cu hiperreacția celulelor musculare netede vasculare din cauza distribuției subcelulare modificate de Ca2+, *Diabetes* 48:1323 – 1330, 1999.
170. Sun J, Xu Y, Dai Z și colab.: Glucoza intermitentă sporește proliferarea celulelor musculare netede vasculare prin reglarea osteopontinei, *Mol Cell Endocrinol* 313:64 – 69, 2009.
171. Christopher J, Velarde V, Zhang D și colab.: Reglarea receptorilor de B(2)-kinină de către glucoză în celulele musculare netede vasculare, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H1537 – H1546, 2001.
172. Li SL, Reddy MA, Cai Q și colab.: răspunsuri proaterogenice îmbunătățite în macrofage și celule musculare netede vasculare derivate de la șoareci db/db diabetici, *Diabetes* 55:2611 – 2619, 2006.
173. Reddy MA, Jin W, Villeneuve L și colab.: Rolul proinflamator al microrna-200 în celulele musculare netede vasculare de la șoareci diabetici, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:721 – 729, 2012.
174. Glass CK, Ogawa S: Rolurile combinatorii ale receptorilor nucleari în inflamație și imunitate, *Nat Rev Immunol* 6:44 – 55, 2006.
175. Marx N, Mach F, Sauty A și colab: Activatorii gamma receptorului activat de proliferator de peroxizomi inhibă expresia indusă de IFN-gamma a chemokinelor CXC active de celule T IP-10, Mig și I-TAC în celulele endoteliale umane, *J Immunol* 164:6503 – 60508, 60508.
176. Marx N, Schonbeck U, Lazar MA și colab.: Activatorii gama receptorului activat de proliferator de peroxizomi inhibă expresia genelor și migrarea în celulele musculare netede vasculare umane, *Circ Res* 83:1097 – 1103, 1998.
177. Li AC, Binder CJ, Gutierrez A și colab.: Inhibarea diferențială a formării celulelor de spumă macrofage și a aterosclerozei la șoareci de către PPARalpha, beta/delta și gamma, *J Clin Invest* 114:1564 – 1576, 2004.
178. Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, și colab: Reprimarea transcripțională a inflamației aterogenice: modulare prin PPARdelta, *Science* 302:453 – 457, 2003.
179. Cariou B, Charbonnel B, Staels B: Thiazolidinediones și agoniștii PPARgamma: timpul pentru o reevaluare, *Trends Endocrinol Metab* 23:205 – 215, 2012.
180. Nissen SE, Wolski K: Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic și deces din cauze cardiovasculare, *N Engl J Med* 356:2457 – 2471, 2007.
181. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ și colab: Prevenirea secundară a evenimentelor macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în studiul PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): un studiu controlat randomizat, *Lancet* 366:1279 – 1289, 2005.
182. Grupul de studiu ACCORD, Ginsberg HN, Elam MB și colab.: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 362:1563 – 1574, 2010.
183. Rubins HB, Robins SJ, Collins D și colab.: Gemfibrozil pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la bărbații cu niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. Grupul de studiu al studiului privind intervenția asupra colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate pentru afacerile veteranilor, *N Engl J Med* 341:410 – 418, 1999.
184. Cavender MA, Lincoff AM: Potențialul terapeutic al aleglitazarului, un nou agonist dublu PPAR-alfa/gamma: implicații pentru bolile cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat, *Am J Cardiovasc Drugs* 10:209 – 216, 2010.
185. Watts GF, Chan DC: Perspective noi în reglarea lipemiei postprandiale de către peptide asemănătoare glucagonului: semnificație pentru diabet, *Diabet* 62:336 – 338, 2013.
186. Simsek S, de Galan BE: Cardiovascular protective properties of incretin-based therapies in type 2 diabet, *Curr Opin Lipidol* 23:540 – 547, 2012.
187. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE și colab.: Beneficiile statinelor la persoanele fără boală cardiovasculară stabilită, dar cu factori de risc cardiovascular: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 338:b2376, 2009.
188. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al: Rosuvastatin pentru a preveni evenimentele vasculare la bărbați și femei cu proteina C-reactivă crescută, *N Engl J Med* 359:2195 – 2207, 2008.
189. Duewell P, Kono H, Rayner KJ și colab.: inflamazomii NLRP3 sunt necesari pentru aterogeneză și activați de cristalele de colesterol, *Nature* 464:1357 – 1361, 2010.
190. Plutzky J: Receptorii activați de proliferarea peroxizomului în biologia vasculară și ateroscleroza: perspective emergente pentru paradigme în evoluție, *Curr Atheroscler Rep* 2:327 – 335, 2000.
191. Di Pietro N, Di Tomo P, Di Silvestre S și colab.: Activitate crescută iNOS în celulele musculare netede vasculare de la șobolani diabetici: rol potențial al protein kinazei II delta 2 dependentă de Ca(2 +)/calmodulin-dependent (CaMKII δ (2)), *Ateroscleroza* 226:88 – 94, 2012.
192. Gomez D, Owens GK: Comutarea fenotipică a celulelor musculare netede în aterosclerozã, *Cardiovasc Res* 95:156 – 164.
193. Devaraj S, Glaser N, Griffen S, et al: Creșterea activității monocitare și biomarkeri ai inflamației la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, *Diabet* 55:774 – 779, 2006.
194. Scull CM, Tabas I: Mecanisme ale apoptozei induse de stres ER în aterosclerozã, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:2792 – 2797, 2011.
195. Yngen M, Ostenson CG, Hu H și colab.: Expresia îmbunătățită a selectinei P și ligandul CD40 solubil crescut la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și microangiopatie: dovezi pentru hiperactivitatea trombocitelor și inflamația cronică, *Diabetologia* 47:537 – 540, 2004.

11 Diabetul de tip 1 și riscul și bolile cardiovasculare asociate

David M. Maahs și Robert H. Eckel

ISTORIE, 127
MAGNITUDINEA CLINICULUI PROBLEMA CARDIOVASCULARĂ BOALA DIN DIABETUL DE TIP 1, 127
Epidemiologia diabetului de tip 1, 127
Rata bolilor cardiovasculare în Diabet de tip 1, 128
Considerații specifice pentru Boli cardiovasculare de tip 1 Diabetul: vârstă și comparație cu diabet zaharat de tip 2, 128
Boli Cardiovasculare Fiziopatologia în tipul 1 Diabet, 129
RISC DE BOLI CARDIOVASCULARE FACTORI ÎN DIABETUL DE TIP 1, 129
Factori de risc modificabili: ABC, 129
Factori de risc nemodificabili, 135
REZUMAT, 135
REFERINȚE, 135

Diabetul de tip 1 (T1D) este o boală autoimună care provoacă distrugerea celulelor beta pancreatice, ducând la deficiența absolută de insulină (vezi și Capitolul 3). [1] Diabetul de tip 2 (T2D), în schimb, este asociat cu obezitatea și se caracterizează prin rezistență la insulină însoțită de un răspuns compensator insuficient de secreție de insulină (vezi și capitolul 1). T1D nu este o afecțiune rară; se estimează că afectează 1,5 milioane de oameni în Statele Unite și 30 de milioane în întreaga lume. [2] T1D este cel mai frecvent tip de diabet la tineri, iar până la vârsta de 18 ani, 1/300 de tineri din Statele Unite au T1D. Cu toate acestea, T1D poate fi diagnosticat și la vârsta adultă; aceasta reprezintă 5% până la 10% din toate cazurile de diabet la nivel mondial. [3] Diferențele care stau la baza fiziologiei patologice (distrugerea celulelor beta autoimune în T1D comparativ cu obezitatea însoțită de rezistența la insulină și disfuncția celulelor beta în T2D) sunt considerații importante în contextul bolilor cardiovasculare (BCV), al mortalității cardiovasculare și al factorilor de risc CVD în T1D, în comparație, de asemenea, cu capitolul T2D (T2D). Un alt aspect important este faptul că multe persoane cu T1D au sub 21 de ani, iar screening-ul și tratamentul BCV și factorii săi de risc la copii și adolescenți cu T1D sunt diferite de cele la adulți și se bazează mai puțin pe dovezi. (*Notă:* abrevierea *CVD* este folosită pe tot parcursul capitolului, cu excepția cazului în care un studiu de cercetare specific folosește un alt termen.) În acest capitol, sunt revizuite istoricul, domeniul de aplicare al problemei BCV în T1D, inclusiv ratele bolii, fiziopatologie, factori de risc și tratament, precum și perspectivele pentru factorii de risc BCV în T1D. O declarație de consens recentă a Asociației Americane de Diabet (ADA) și a Asociației Americane a Inimii (AHA) afirmă că recomandările actuale pentru prevenirea primară a BCV în T2D par adecvate pentru pacienții cu T1D. [4] În plus, ADA și AHA au publicat recent o declarație științifică comună privind T1D și BCV. [5]

ISTORIE

T1D a fost o boală mortală în mod uniform înainte de descoperirea insulinei de către Banting și Best în 1921. [6] Descoperirea insulinei și progresele în îngrijire au transformat T1D dintr-o boală subacută și fatală într-o boală cronică cu o povară mare de îngrijire individuală zilnică și complicații grave acute (hipoglicemie severă și cetoacidoză diabetică [DKA]) și cronice (retinopatie, neuropatie, nefropatie și BCV). Obținerea unui control aproape normal al glucozei continuă să fie o provocare

din cauza limitărilor conformității, îngrijirii medicale și riscului de hipoglicemie. În trecut, pacienții cu T1D au fost caracterizați prin subinsulinizare și un habitus corporal subțire. Cu toate acestea, s-a pus un accent sporit pe atingerea nivelurilor de glucoză aproape normale pentru a preveni complicațiile microvasculare și macrovasculare pe termen lung, deoarece publicarea rezultatelor din Studiul Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) în 1993 a demonstrat efectele benefice ale managementului intensiv al diabetului asupra reducerii complicațiilor microvasculare, [7] iar apoi, în 2005, constatările Epidemiologiei intervențiilor și complicațiilor diabetului (EDIC) privind boala macrovasculară. [8] Îngrijirea diabetului continuă să se îmbunătățească pe baza unor astfel de studii și progrese în tehnologie [9] inclusiv auto-monitorizarea glicemiei cu glucometre la domiciliu și monitoare continue de glucoză, [10] perfuzii subcutanate continue de insulină (pompe de insulină), [11] analogi de insulină cu proprietăți farmacocinetice pentru administrare bazală și în bolus, [12] și tehnologia emergentă a pancreasului artificial. [13–15]

MAGNITUDINEA PROBLEMEI CLINICE A BOLI CARDIOVASCULARE DE TIP 1 DIABET

Epidemiologia diabetului de tip 1

Numeroase studii epidemiologice multicentrice, cum ar fi studiul SEARCH for Diabetes in Youth, [16,17] studiul EURODIAB, [18,19] și proiectul DIAMOND (Proiectul multinațional al Organizației Mondiale a Sănătății pentru diabetul infantil) [20,21] raportează creșteri ale T1D de 2% până la 5% anual la nivel mondial. Prevalența T1D la tinerii cu vârsta mai mică de 20 de ani din Statele Unite a fost estimată în studiul SEARCH la 2,28/1000 sau peste 150.000 de tineri cu diabet zaharat în Statele Unite în 2001, majoritatea cu T1D. [16] Ratele mondiale ale T1D variază conform așteptărilor din cauza variațiilor genetice ale sistemului autoimunitar, a expunerii la factorii declanșatori ai mediului și a diferențelor de supraviețuire de la diagnosticul de T1D și durata de viață postdiagnostic, ca urmare a diferențelor dintre sistemele de îngrijire a sănătății. Aceste creșteri rapide și susținute sugerează o cauză care este de mediu sau legată de o interacțiune genă-mediu în loc de schimbări genetice. Mai multe studii în curs investighează cauza T1D pentru a identifica ținte pentru prevenire. [22,23] Astfel de studii sunt probabil proiecte pe termen lung, cu excepția descoperirilor științifice dramatice, subliniind nevoia de a îmbunătăți sănătatea cardiovasculară a persoanelor cu T1D. (Vezi de asemenea Capitolul 3.)

În ciuda progresului în îngrijirea clinică și a rezultatelor pentru pacienții cu T1D, sunt necesare urgent îmbunătățiri ale rezultatelor. [24,25] EURODIAB a urmărit 28.887 de copii din 12 țări europene și a găsit o rată standardizată a mortalității de 2,0. [26] BCV a fost evidențiată drept cauza predominantă a mortalității premature la persoanele cu T1D într-un raport din Regatul Unit, cu un raport de risc de 3,7 pentru mortalitatea anuală pentru persoanele cu T1D, comparativ cu populația generală (8,0 față de 2,4/100.000 ani-persoană). [27] Aceste date evidențiază necesitatea îmbunătățirii sănătății BCV la pacienții cu T1D; cu toate acestea, există motive să credem că rezultatele de sănătate pentru persoanele diagnosticate mai recent cu T1D vor fi superioare, având în vedere că aceste date se bazează pe rezultate istorice înainte de adoptarea pe scară largă a multor dintre metodele actuale de îngrijire pentru T1D. De exemplu, concluziile studiului Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) au raportat că speranța de viață pentru persoanele cu T1D diagnosticate între 1965 și 1980 a fost cu 15 ani mai mare decât pentru cei diagnosticați între 1950 și 1964. [28] Speranța de viață a pacienților cu T1D continuă să se îmbunătățească [29,30]; totuși, speranța medie de viață rămâne redusă cu aproximativ 20 de ani în raport cu populația generală. [31]

Rata bolilor cardiovasculare în diabetul de tip 1

În anii 1970 au fost raportate rate crescute de boli coronariene (CHD) și decese din cauza CHD în T1D. [32,33] Studiul de morbiditate și mortalitate a diabetului zaharat dependent de insulină (IDDM) de la Pittsburgh a raportat o rată de 10 ori mai mare a mortalității coronariene asociate cu diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) în comparație cu persoanele fără diabet din Statele Unite, [34.] similar cu un studiu de la Clinica de Diabet Joslin care a raportat o rată a bolii coronariene de șase ori mai mare până la vârsta de 55 de ani la persoanele cu T1D în comparație cu martorii care au utilizat datele studiului Framingham. [35] Printre persoanele diagnosticate cu diabet cu vârsta sub 30 de ani, Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) a raportat o rată standard a mortalității de 9,1 pentru bărbați și 13,5 pentru femei. [36] Date mai recente de la 23.751 de persoane cu diabet zaharat tratat cu insulină diagnosticate înainte de vârsta de 30 de ani continuă să arate rate standardizate crescute ale mortalității pentru boala cardiacă ischemică, cu o rată semnificativ crescută la femei, care au avut rate de deces din cauza bolilor de inimă care au fost similare cu cele ale bărbaților mai tineri de 40 de ani cu diabet. [37] Studiul Pittsburgh EDC a urmărit persoanele cu T1D (diagnosticate între 1950 și 1980) pentru incidența bolii coronariene (CAD) și nu a detectat scăderi ale CAD de-a lungul timpului (stratificat pentru durate de T1D de 20, 25 și 30 de ani) în ciuda scăderii mortalității, neuropatiei și insuficienței renale. [38] Datele din studiul de legătură cu Registrul Scoțian (N = 21.789) pe populație au raportat că rata de incidență ajustată în funcție de vârstă pentru BCV și mortalitate la pacienții cu T1D în comparație cu cei fără diabet a fost de 3,0 (interval de încredere 95% [IC] 2,4-3,8) pentru femei și 2,3 (IC 95-2,7) pentru bărbați. Mai mult, rata de incidență a mortalității de toate cauzele a fost crescută în mod similar atât pentru femei 2,7 (95% CI 2,2-3,4) cât și pentru bărbați 2,6 (95% CI 2,2-3,0). [39] Autorii au concluzionat că, în ciuda îmbunătățirii riscurilor pentru BCV și mortalitate pentru persoanele cu T1D, aceste rate continuă să fie mai mari decât în populația non-diabetică și că managementul factorilor de risc BCV trebuie îmbunătățit, în special metodele pentru a obține un control mai bun al glucozei.

Există multipli factori de risc pentru BCV în T1D, controlul glicemiei fiind considerat a fi cel mai probabil factor care explică riscul crescut în comparație cu martorii non-diabetici. În ciuda unui număr relativ mic de evenimente în comparație cu studiile la pacienții cu T2D, studiile DCCT și EDIC au raportat o reducere cu 57% a BCV la brațul tratat intensiv, comparativ cu brațul convențional, după 17 ani de urmărire. [8] În mod similar, studiul CACTI (Calcificarea arterei coronare în diabetul de tip 1), un studiu longitudinal al aterosclerozei la 1416 adulți tineri cu și fără T1D, a raportat o asociere a HbA1c cu progresia calcificării arterei coronare (CAC), un marker intermediar al aterosclerozei coronariene. [40] Cu toate acestea, datele din studiile epidemiologice privind controlul glicemiei în T1D și BCV sunt neconcludente și au făcut obiectul revizuirii. [41] ADA recomandă o abordare ABC a BCV: pe lângă controlul glicemiei (HbA1c sau A), sunt subliniate tensiunea arterială (B) și colesterolul (C). [42] Alți factori de risc BCV modificabili pentru persoanele cu T1D includ boala renală, obezitatea, rezistența la insulină, inflamația și factorii stilului de viață, cum ar fi fumatul, dieta și exercițiile fizice. Factorii de risc nemodificabili de BCV includ genetica și istoricul familial și durata T1D. Acestea sunt revizuite mai târziu în capitol.

Considerații specifice pentru bolile cardiovasculare în diabetul de tip 1: vârstă și comparație cu diabetul de tip 2

T1D este diagnosticat frecvent în copilărie, ceea ce include provocările asociate cu modificările fiziologice ale pubertății. A fost bine stabilit de studii precum Bogalusa Heart Study, [43] studiul Muscatine, [44] studiul Determinanții patobiologici ai aterosclerozei la tineret (PDAY), [45] și Studiul Tinerilor Finlandezi [46] că - ateroscleroza începe în tinerețe și că amploarea aterosclerozei este asociată cu prezența și amploarea factorilor de risc cardiovascular. Aceste studii demonstrează, de asemenea, urmărirea factorilor de risc de BCV din copilărie până la vârsta adultă și pledează pentru o atenție mai timpurie a riscului BCV. [47] Prin urmare, prevenirea primară a BCV și atenția acordată factorilor de risc BCV au câștigat o atenție sporită în ultimul deceniu. De exemplu, ADA, [48] AHA, [49] Academia Americană de Pediatrie (AAP), [50] și Societatea Internațională pentru Diabetul Pediatric și Adolescent (ISPAD) [51] au publicat toate ghidurile pentru sănătatea BCV la tinerii cu T1D; Figura 11-1 prezintă liniile directoare AHA pentru stratificarea riscului și tratament. Un astfel de exemplu dintre acestea include pragurile pentru tratamentul farmacologic al dislipidemiei și obiectivele pentru lipide, deși acestea nu se bazează pe studii randomizate care evaluează rezultatele BCV. Valorile normale și anormale specifice vârstei și sexului, legate de Programul național de educație privind colesterolul – pragurile de lipoproteine ale grupului de tratament pentru adulți III (NCEP-ATP III) au fost, de asemenea, calculate folosind datele Sondajului național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES) [52] care recunosc - variațiile fiziologice observate cu dezvoltarea pubertală. Considerații suplimentare pentru factorii de risc de BCV în - populația cu diabet zaharat pediatric care au ridicat îngrijorări cu privire la tratament includ costurile, lipsa datelor despre rezultate, potențialul tratament pe tot parcursul vieții și efectele adverse. Argumentele pentru tratament includ urmărirea nivelurilor factorilor de risc BCV de la copilărie până la vârsta adultă, date extinse la adulți cu privire la beneficiile scăderii factorilor de risc BCV pentru prevenirea BCV la adulții cu T1D și asocierea factorilor de risc BCV cu markerii intermediari ai aterosclerozei (Tabelul 11-1). [53]

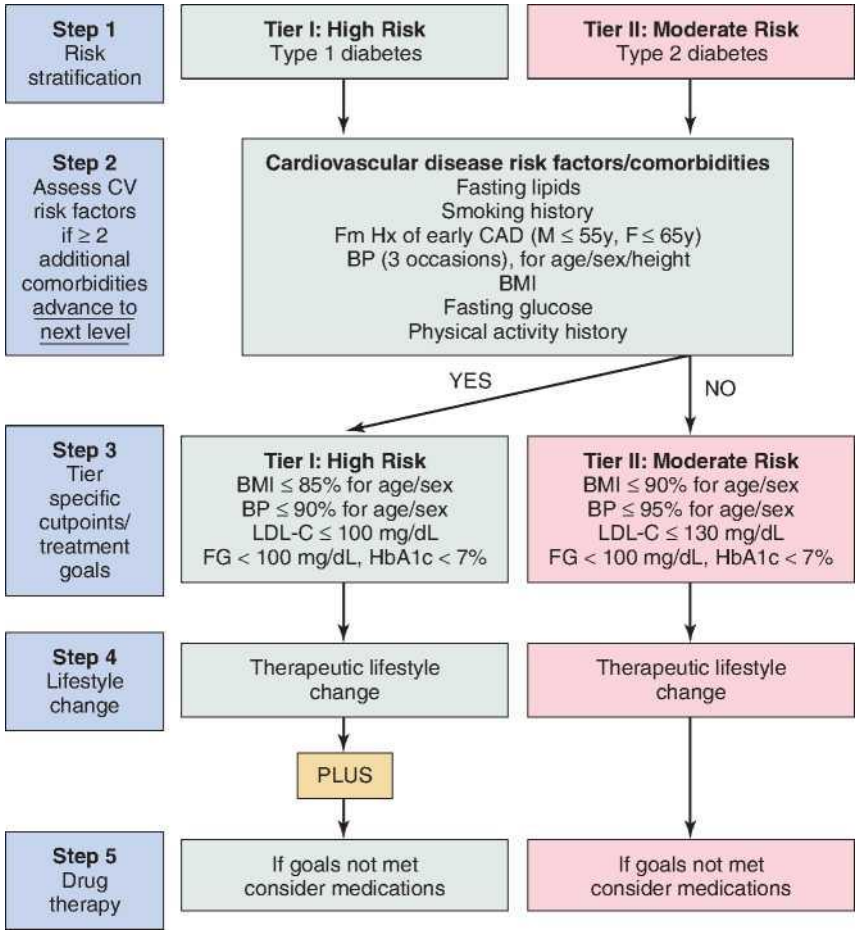


FIGURE 11-1 American Heart Association guidelines for risk stratification and treatment in youth with diabetes. *(Modified from Maahs DM, Wadwa RP, Bishop F, et al: Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat? J* Pediatr *153:458-465, 2008.)*

La adulți, recomandările pentru modificarea riscului de BCV în T1D continuă să evolueze. Pentru adulți, NCEP-ATP III consideră că diabetul este un echivalent cu riscul coronarieni și, prin urmare, utilizează obiective pentru colesterolul cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) și colesterolul cu lipoproteine cu densitate neînaltă (HDL-C) sub 100 mg/dL (opțional < 70) și, respectiv, sub 130 mg/dl (opțional), < 1000. Cea mai recentă declarație de poziție comună a ADA și AHA nu face distincție între riscul de BCV între T1D și T2D, invocând lipsa de dovezi în acest sens. [4] Pe măsură ce se acumulează date suplimentare, recomandările specifice pentru adulții cu T1D vor evolua. Declarația științifică recentă ADA-AHA privind BCV în T1D rezumă asocierea relativă a factorilor de risc BCV specifici și evenimentele BCV în T1D versus T2D (Tabelul 11-2), [5] inclusiv faptul că femeile cu T1D sunt la fel de afectate ca și bărbații cu T1D, spre deosebire de T2D, în care bărbații au rate crescute de BCV.

Fiziopatologia bolilor cardiovasculare în diabetul de tip 1

Declarația științifică recentă ADA-AHA solicită cercetări suplimentare privind diferențele în procesul aterosclerotic dintre T1D și T2D, [5] deși urmează un rezumat al datelor disponibile. Un mic studiu a găsit scoruri CAC similare la pacienții cu T1D și T2D, dar mai multe leziuni obstructive, mai multe leziuni necalcificate și mai multe leziuni în general în T2D în comparație cu pacienții cu T1D. [54] Un studiu mic anterior a raportat mai puțină ateroscleroză la pacienții cu T1D față de pacienții cu T2. [55] Studiile angiografice sugerează stenoze mai severe și o implicare mai extinsă la persoanele cu T1D în comparație
cu cei fără diabet, [56] iar un altul a raportat o boală distală mai severă, cu o sarcină de ateroscleroză de aproximativ patru ori mai mare. [57] Un studiu de autopsie în T1D a raportat că plăcile erau moi și fibroase, cu o locație mai concentrică. [58] Aceste studii au fost în general mici și este posibil să nu fie reprezentative pentru populația T1D. Natura plăcii în T1D este mai puțin studiată decât în T2D, dar placa poate fi mai calcificată și fibrotică și conține mai puține lipide. Sunt necesare mai multe studii care utilizează tehnici precum ultrasunetele intravasculare și studii post-mortem.

FACTORI DE RISC AL BOLILOR CARDIOVASCULARE ÎN DIABET DE TIP 1

Factori de risc modificabili: ABC

A: A1c (sau hemoglobina A1c și controlul glucozei)

După cum sa analizat mai devreme, rezultatele în T1D continuă să se îmbunătățească pe măsură ce îngrijirea pentru T1D se îmbunătățește. Deși datele sugerează că nivelul mediu al hemoglobinei A1c (HbA1c) sa îmbunătățit după DCCT, aceste îmbunătățiri nu sunt atât de rapide pe cât își doresc clinicienii sau pacienții. De exemplu, studiul Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation (DPV) la copii și adolescenți cu T1D din Germania și Austria (N = 30.708) a raportat o scădere a HbA1c de 0,038%/an de la 8,7% în 1995 la 8,1% în 200959 · Deși încurajator, în acest ritm de îmbunătățire înseamnă că HbA1c nu va atinge obiectivul pentru adolescenți de 7,5% pentru mulți ani de acum înainte. În mod similar, studii mari din Australia, [60,61] Norvegia, [62] și Danemarca [63] sprijină îmbunătățirea HbA1c în ultimele decenii. În Statele Unite, Bursa de Diabet de tip 1

TABELUL 11-1 Avantaje și dezavantaje ale tratamentului farmacologic al factorilor de risc ale bolilor cardiovasculare (BCV) la pacienții cu diabet zaharat de tip 1

PROS	CONTRA
CVD risk factors extend into adulthood and likely will remain abnormal.	Așteptați până la vârsta adultă pentru a trata factorii de risc cardiovascular din următoarele motive: Riscul de 10 ani de apariție a unui eveniment BCV este necunoscut în prezent. Trimiteți pacientul la un endocrinolog la vârsta adultă odată ce pacientul împlinește 18 ani pentru tratament în acel moment.
Adolescent risk factors predict surrogate markers of cardiovascular disease (CIMT) in adults (Young Finns, Bogalusa).	Unele date sugerează că regresia, sau cel puțin încetinirea progresiei, a aterosclerozei cu tratament agresiv este posibilă la adulți.
CVD risk factors are associated with atherosclerosis in childhood.	Nu există date care să ateste că tratamentul la tineri va reduce complicațiile BCV pe termen lung.
CVD risk factors are an important microvascular and macrovascular risk factors.	*Primum non nocere:* Există potențiale evenimente adverse din tratamentul farmacologic. Există o potențială teratogenitate pentru fetele adolescente.
Type 1 diabetes (T1D) is considered a CVD risk factor equivalent in adults.	Cost: Numărul necesar de tratat pentru a preveni evenimentele CVD nu poate fi calculat. Sunt necesari mai multi ani de tratament, cu potential de tratament pe viata.
	Debutul mai devreme al T1D are ca rezultat o sarcină mai lungă a bolii T1D și o potențială „ memorie vasculo-metabolică ” adversă și o „ zonă sub curbă ” crescută pentru factorii de risc cardiovascular.
Există un risc crescut de BCV pe termen lung la tinerii cu factori de risc BCV (PDAY, Young Finns, Bogalusa).	
Există o preponderență a datelor privind scăderea riscului de BCV la adulți; de ce sa astepti?	There is some measurement variability with regression to the mean of CVD risk factors, although they tend to track as high or normal.
	There are no outcome data and no safety data in youth with T1D.

CIMT = grosimea intima-media carotidiană; PDAY = Studiul Determinanții patobiologici ai aterosclerozei la tineret.
Date de la Maahs DM, Wadwa RP, Bishop F, et al: Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat? *J Pediatr* 153:458-465, 2008.)

TABELUL 11-2 Asocierea relativă între factorii specifici de risc cardiovascular și evenimentele cardiovasculare în T1D versus T2D (Interval de la 0 la +++)

	T1DM	T2DM
Hipertensiune arterială	+++	++
Fumul de țigară	++	++
Inflamaţie	+	++
LDL-C ridicat	+	++
HDL-C scăzut	0,+	++
TG	Fără date	++
Microalbuminurie	+++	+++
Rezistenta la insulina	+	+++
Control slab al glicemiei	++	+++

TG = Trigliceride(e); + = asociere puternică; ++ = asociere mai puternică; +++ = cea mai puternică asociere.
Date de la De Ferranti SD: Diabet zaharat de tip 1 și boli cardiovasculare, *Circulație.* În presă.

au raportat că doar 27% dintre copiii mai mici de 13 ani și 23% dintre cei cu vârsta între 13 și 20 de ani au îndeplinit ținta ISPAD de HbA1c de 7,5%. [64] La adulții cu T1D, studiul EDC a raportat scăderi ale HbA1c de la 9,0% la 8,5% la 8,3% de la mijlocul anilor 1980 până la mijlocul anilor 2000 (Tabelul 11-3). Tip 1 Diabetes Exchange a raportat că nivelul mediu de HbA1c în T1D depășește obiectivul ADA la toate grupele de vârstă (Fig. 11-2). Aceste date despre HbA1c sunt importante deoarece, așa cum sa menționat anterior, studiul DCCT-EDIC a demonstrat că gestionarea intensivă a diabetului (cu un contrast HbA1c rezultat de 7,3% în brațul intensiv față de 9,1% în brațul convențional) a dus la o reducere cu 57% a evenimentelor BCV, [8.] deși au fost relativ puține evenimente. În mod similar, o meta-analiză a constatat un risc relativ mai scăzut pentru evenimente macrovasculare (0,38, 95% CI 0,26-0,56) pentru terapia intensivă față de terapia convențională. [65] Aceste date sunt în concordanță cu alte date DCCT-EDIC privind managementul intensiv (și scăderea HbA1c), cu efecte mai favorabile asupra markerilor intermediari ai BCV, cum ar fi grosimea peretelui intima-media carotidian (CIMT) [66] și CAC. [67] Cu toate acestea, poate din cauza unor probleme metodologice, HbA1c nu a fost asociat în mod constant cu BCV în studiile epidemiologice. [41] De exemplu, studiul EURODIAB nu a găsit o asociere a HbA1c cu CHD, [68] nici studiul Pittsburgh EDC în investigațiile anterioare, [69 , 70] dar a făcut-o într-un studiu ulterior în care controlul glicemiei a fost mai puternic asociat cu mortalitatea CAD decât cu morbiditatea. [71] În mod similar, în studiul WESDR, HbA1c a fost asociată cu mortalitatea prin BCV, dar nu cu infarctul miocardic. [72 , 73] O mare bază de date suedeză (N = 7454) a raportat un raport de risc crescut cu 30% pentru CAD la creșterea cu 1% a HbA1c. [74]

Cu un control îmbunătățit al glucozei, există îngrijorarea că acest lucru va duce nu numai la creșterea hipoglicemiei și a greutății, ci și la un profil al lipoproteic modificat, așa cum se observă la un subgrup de pacienți din DCCT. [75] Există date care sugerează că intensificarea concentrată corespunzător a controlului glicemiei poate fi realizată fără creșteri în greutate, [76] și astfel de eforturi sunt importante pentru a evita efectele nedorite ale creșterii în greutate asupra rezistenței la insulină și a lipidelor.

B: Tensiune arterială sau hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială este un factor de risc puternic pentru BCV. În T1D, hipertensiunea arterială este legată de un risc crescut atât de apariție microvasculară [77 - 79] și boli macrovasculare. [70 , 80] Atât la tineri, cât și la adulți, prevalența hipertensiunii este mai mare la persoanele cu T1D în comparație cu cele fără diabet. Datele din studiul Pittsburgh EDC privind predictorii rezultatelor majore în T1D au arătat că importanța controlului glicemiei asupra rezultatelor a scăzut în timp (poate din cauza controlului îmbunătățit), dar hipertensiunea a continuat să fie un predictor puternic al BCV, sugerând importanța controlului tensiunii arteriale asupra rezultatelor în T1D. [81] Au fost publicate puține constatări din studiile de intervenție farmacologică cu privire la pragul ideal pentru tensiunea arterială în T1D, iar inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) sunt cei mai frecvent utilizați, [82.] în concordanță cu recomandările societății profesionale. [42] Într-un studiu clinic randomizat mic (N = 54), nu a fost raportată nicio diferență în scăderea tensiunii arteriale sau rata de filtrare glomerulară (RFG) între brațele cu enalapril sau nifedipină. [83]

Un aspect important la tineret este că hipertensiunea arterială este definită pe baza percentilelor de vârstă și sex. La tinerii cu T1D, estimările prevalenței hipertensiunii variază de la 4% la 8%. [84 - 87] Predictorii tensiunii arteriale la tinerii cu diabet zaharat includ controlul glicemiei, [88] obezitate, [89] si dieta. [90] De notat, tratamentul hipertensiunii arteriale la tinerii cu diabet zaharat este raportat a fi

TABLE 11-3 Clinical Characteristics of the DCCT/EDIC and EDC Cohorts

scăzut, doar 1,5% și 2,1% dintre tineri raportând tratament.

	Conventional						*Intensive*		
	DCCT		EDIC	EDC			DCCT		EDIC
Characteristic	Baseline (1983-1989) (N = 730)	Closeout (1993) (N = 723)	Year 12 (2005) (N = 606)	Baseline (1986-1988) (N = 161)	Year 10 (1996) (N = 105)	Year 18 (2006) (N = 88)	Baseline (1983-1989) (N=711)	Closeout (1993) (N = 698)	Year 12 (2005) (N = 620)
Age, mean (SD), years	27 (7)	33 (7)	46 (7)	20 (4)	31 (4)	40 (4)	27 (7)	34 (7)	46 (7)
Duration, mean (SD), years	5 (4)	12 (5)	24 (5)	11 (2)	21 (2)	30 (2)	6 (4)	12 (5)	25 (5)
BMI, mean (SD)	24 (3)	25 (3)	28 (5)	24 (3)	26 (4)	28 (5)	23 (3)	27 (4)	28 (5)
BMI >30, %	2	6	28	3	1	27	1	19	31
Current smoker, %	18	20	12	20	17	15	19	20	15
HbAtc % (SD)	8.9 (1.6)	9.1 (1.5)	7.7 (1.2)	9.0 (1.7)	8.5 (1.4)	8.3 (1.8)	8.9 (1.6)	7.4 (1.1)	7.8 (1.2)

BMI = Body mass index; SD = standard deviation.
Data from Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group; Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al: Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005), *Arch Intern Med* 169:1307-1316, 2009.

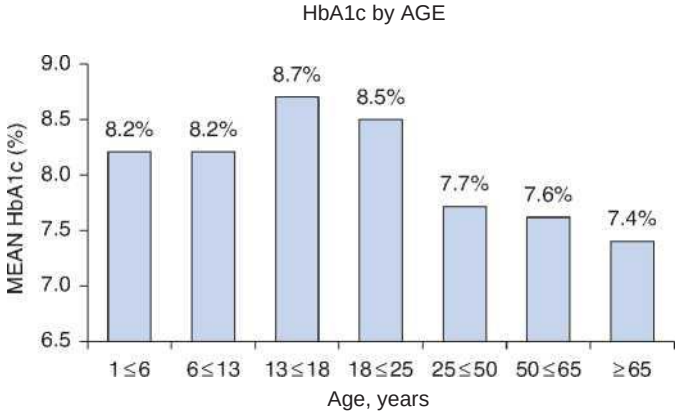


FIGURE 11-2 Mean HbA1c in T1D Exchange by age.

HIPERTENSIUNEA ȘI DISLIPIDEMIA RĂMÂN SĂRAAT CONTROLAT LA PACIENȚI CU T1D, *CACTI, 2000-2002 (N = 652)*

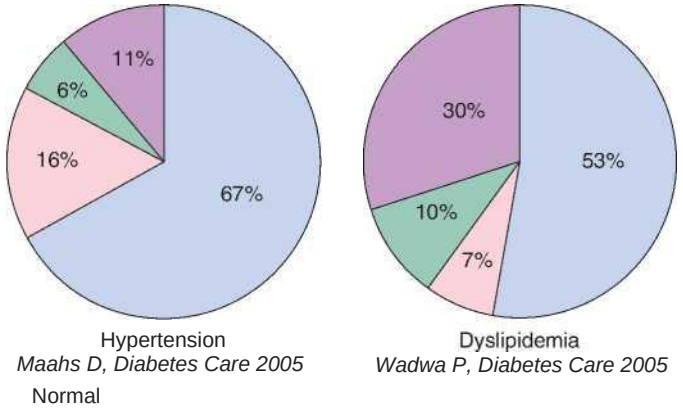


FIGURA 11-3 Hipertensiunea arterială și dislipidemia rămân slab controlate la pacienții cu T1D, CACTI, 2000-2002 (N = 652). *(Date de la Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, și colab.: Prevalența hipertensiunii, conștientizarea, tratamentul și controlul într-o populație adultă cu diabet de tip 1 și o populație generală comparabilă,* Diabetes Care *28:301-306, 2005; și Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM și alții cu tratament pentru adulți de tip Awareness și alții tineri: diabet,* Diabetes Care *28:1051-1056, 2005.)*

cu medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale în CĂUTARE [86] și DPV [87] studii, în ciuda prevalenței de 5,9% și 8,1% a hipertensiunii arteriale la subiecții T1D din fiecare studiu. În plus față de măsurarea tensiunii arteriale în timpul vizitelor la cabinet, a fost utilizată tensiunea arterială ambulatorie de 24 de ore pentru a detecta o scădere nocturnă redusă, care a fost asociată cu dezvoltarea microalbuminuriei. [91]

La adulți, studiul CACTI a raportat rate mai mari de prevalență a hipertensiunii (43% față de 15%, P < 0,0001), conștientizarea hipertensiunii, tratament și control la adulții cu T1D decât la cei fără diabet (Fig. 11-3). [82] Aceste observații sugerează că adulții cu T1D au mai multe șanse de a fi hipertensivi decât persoanele fără diabet, dar și de a fi mai conștienți de diagnostic și de a fi tratați, deși doar 42% dintre adulții cu T1D au atins obiectivul JNC 7 de sub 130/80 mm Hg. [92] În mod similar, studiul EURODIAB a

TABLE 11-3 Clinical Characteristics of the DCCT/EDIC and EDC Cohorts

raportat că mai puțin de 50% dintre adulții T1D cu hipertensiune arterială au fost tratați la obiectiv. [93] Cele mai recente recomandări ADA sugerează că tensiunea arterială ar trebui măsurată în mod obișnuit la fiecare vizită și că pacienții cu hipertensiune arterială ar trebui tratați până la un obiectiv de mai puțin de 140/80 mm Hg, deși ținte mai mici pot fi adecvate. [42] Pacienților cu o tensiune arterială ce depășește 120/80 mm Hg li se recomandă să facă schimbări în stilul de viață sănătos, inclusiv scăderea în greutate, modificări ale dietei (cum ar fi utilizarea dietei DASH [Dietary Approaches to Stop Hypertensiunea]), moderarea consumului de alcool și creșterea activității fizice. Inhibitorii ECA sau ARB sunt recomandați ca tratament farmacologic de primă linie și sunt adesea necesare mai multe medicamente pentru a obține controlul.

C: Colesterol (dislipidemie)

Date de la DCCT [94] și altele precum studiul CACTI [95] indică faptul că adulții cu T1D bine controlat au profiluri lipidice a jeun similare sau chiar mai puțin aterogene decât martorii non-diabetici. Ca și în populația nediabetică, dislipidemia este considerată un factor de risc important pentru BCV în T1D, deși frecvența dislipidemiei nu explică ratele crescute de BCV în T1D. Datele din studiul EDC sugerează că nivelurile de LDL-C sub 100 mg/dL sunt asociate cu risc crescut de BCV [96] și că asocierea inversă obișnuită a HDL-C cu riscul de BCV este observată la bărbați, dar nu și la femei, care au avut o asociere mică între nivelurile de HDL-C peste intervalul de 50 până la 60 mg/dL și riscul de BCV. [97] În

în plus, ratele tratamentului cu statine au crescut la adulți cu T1D în timp. De exemplu, studiul CACTI a raportat că utilizarea de statine a crescut de la 17% la 32% la 46% din cohortă în trei vizite de studiu din 2000 până în 2006. [98] Datele longitudinale din studiile DCCT-EDIC, EDC și Scottish Care Information–Diabetes Collaboration arată, de asemenea, o creștere similară a utilizării statinelor. [39, 99] Cu toate acestea, în ciuda acestei creșteri a consumului de statine, 39% dintre persoanele cu T1D care aveau mai mult de 40 de ani în studiul scoțian nu au fost tratate cu o statină. Mai mult, studiile cu statine au inclus prea puțini pacienți cu T1D pentru a fi definitive, dar rezultatele sugerează beneficii în ceea ce privește evenimentele majore de BCV. [100] Unul dintre efectele potențiale ale controlului mai intens al glucozei este creșterea în greutate cu efecte dăunătoare asociate asupra panoului lipidic [75, 101]; cu toate acestea, utilizarea crescută a statinelor în T1D poate explica profilurile lipidice îmbunătățite în timp.

Factorii de risc pentru creșterea lipidelor în T1D includ sexul masculin, vârsta înaintată, circumferința taliei și grăsimea viscerală crescută și HbA1c mai mare [98] precum și boala renală (proteinurie și scăderea RFG) și boala tiroidiană autoimună. În analizele longitudinale ale datelor epidemiologice atât la copii, cât și la adulți, modificarea HbA1c a fost asociată cu modificarea lipidelor; totuși, aceste asocieri sunt relativ modeste - de exemplu, o modificare de 4 mg/dL a LDL-C pentru fiecare modificare de 1% a HbA1c [98, 102] - un efect mult mai slab decât s-ar aștepta de la o statină. Acest lucru sugerează că, deși controlul glucozei este piatra de temelie a îngrijirii, acesta poate fi insuficient pentru a atinge țintele lipidice la majoritatea persoanelor cu T1D (Fig. 11-4).

Din punct de vedere istoric, au fost publicate recenzii excelente ale fiziopatologiei tulburărilor lipidelor în T1D [103] iar mai recent de Verges. [104] În general, anomaliile lipoproteinelor în T1D pot fi clasificate în contextul controlului subiacent al glucozei, care este o funcție de potrivirea administrării insulinei exogene pentru a menține aproape euglicemia (sau eșecul de a face acest lucru) și modul în care acest lucru modifică fiziologia normală a lipidelor și lipoproteinelor. Fiziopatologia lipidelor T1D poate fi luată în considerare în categoriile de T1D netratate cu deficiență extremă de insulină, cum este observată în DKA, spre deosebire de T1D tratat cu diferite grade de control al glucozei și rezistență la insulină.

De la publicarea declarației ADA din 2003 privind gestionarea dislipidemiei la copii și adolescenți cu Diabet, [105] s-au acumulat date care indică dislipidemia este frecventă la tinerii cu T1D. O analiză transversală retrospectivă a 682 de tineri cu T1D mai mici de 21 de ani a arătat că 18,6% aveau colesterol total (TC) care depășește 200 mg/dL sau HDL-C sub 35 mg/dL, [106] cu analiza longitudinală în aceeași cohortă indicând anomalii susținute în timp, doar 6% fiind tratați cu un medicament hipolipemiant. [107] Studiul DPV (N = 27.358) din Germania și Austria a raportat dislipidemie (definită ca TC peste 200 mg/dL, LDL-C peste 130 mg/dL sau HDL-C sub 35 mg/dL) la 29% dintre participanții cu vârsta mai mică de 26 de ani, cu rate în creștere la categoriile de vârstă mai înaintată. [87] În mod similar, doar 0,4% din acest studiu au primit medicamente hipolipemiante . În studiul SEARCH al tinerilor cu TID (N = 2165), prevalența LDL-C peste 160, peste 130 și peste 100 mg/dL a fost de 3%, 14% și, respectiv, 48%. [108] Dintre acești participanți, doar 1% luau medicamente pentru scăderea lipidelor , ceea ce indică faptul că în anii de după declarația ADA din 2003, [105] puțini endocrinologi pediatrici sau furnizori de asistență medicală primară au tratat LDL-C crescut din punct de vedere farmacologic, așa cum a recomandat ADA. Cu toate acestea, este posibil ca aceste date să nu reflecte practica mai actuală în pediatrie. Mai recent, datele de la Tip 1 Diabetes Exchange raportează rate similare de dislipidemie în rândul participanților cu date disponibile; 95% și 86% au îndeplinit obiectivele ADA (HDL-C de 35 mg/dL sau mai mare) și ISPAD (HDL-C peste 1,1 mmol/L sau 41 mg/dL) HDL-C și 35% și 10% au depășit țintele LDL-C (100 mg/dL) și TG (150 mg/d). [64]

ADA recomandă screening-ul pentru dislipidemie la copiii cu T1D după ce controlul glicemiei a fost stabilit la copiii mai mari de 2 ani dacă există antecedente familiale de hipercolesterolemie sau un eveniment BCV înainte de vârsta de 55 de ani sau dacă antecedentele sunt necunoscute (Tabelul 11-4). Dacă antecedentele familiale nu sunt îngrijorătoare, atunci screening-ul este recomandat la pubertate; dacă constatările sunt normale, atunci screening-ul se repetă la fiecare 5 ani, [42] similar cu ghidurile AHA (vezi Fig. 11-1). [110] La copiii cu diabet zaharat, obiectivele pentru lipide includ LDL-C sub 100 mg/dL, HDL-C peste 35 mg/dL și TG sub 150 mg/dL. Puncte de tăiere similare sunt utilizate pentru AHA [110] și ISPAD. [51] Pentru adulți, NCEP-ATP III consideră diabetul (fără distincție între T1D sau T2D) ca fiind un echivalent al riscului de CHD și, prin urmare, utilizează obiective pentru LDL-C și non-HDL C sub 100 (opțional < 70) și, respectiv, sub 130 (opțional < 100) mg/dL.

Considerații suplimentare la un pacient cu T1D includ riscul de hipoglicemie în timp ce pacientul este în stare de post, atunci când postează în scopul profilării lipidice. S-a sugerat că o probă fără post pentru analiza lipidelor poate fi un instrument eficient de screening pentru majoritatea persoanelor cu T1D. [53] Datele din registrul DPV (N = 29.979) sugerează că starea de post a avut un efect minim asupra TC, LDL-C și HDL-C. [111] Prin urmare, pare rezonabil să se efectueze un screening pentru dislipidemie la persoanele cu T1D cu un eșantion fără post, cu avertismentul că poate fi necesară o evaluare repetată pentru a delimita mai bine sănătatea lipidelor.

Un factor suplimentar în tratamentul dislipidemiei ca și în cazul altor factori de risc BCV în T1D va fi progresele continue în terapia farmacologică. Au fost introduse statine, iar acumularea de date de siguranță și eficacitate, precum și scăderea prețului au dus la creșterea utilizării acestora. Datele privind utilizarea medicamentelor hipolipemiante în T1D sunt mai limitate decât în T2D; în mod specific, colaboratorii cercetătorilor de tratament cu colesterol au raportat o reducere proporțională cu 21% a evenimentelor vasculare majore per reducerea mmol/L

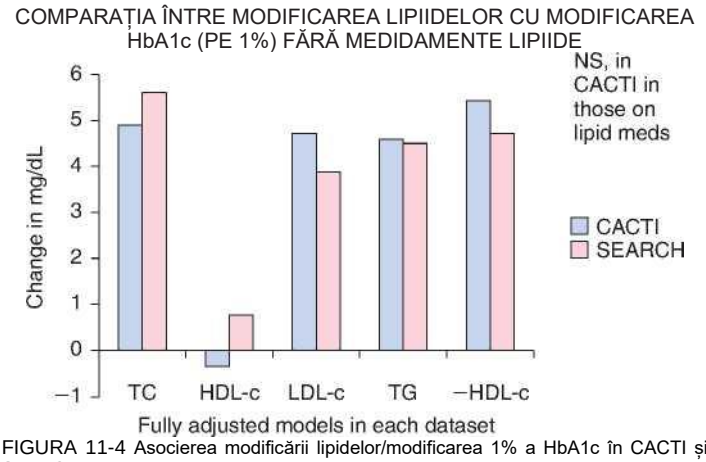


FIGURA 11-4 Asocierea modificării lipidelor/modificarea 1% a HbA1c în CACTI și SEARCH. *(Date de la Maahs DM, Ogden LG, Dabelea D, et al: Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabet: modification by dyslipideemia medication,* Diabetologia *53:2518-2525, 2010; and Maahs DM, Dabelea D, D ' Agostino et al. profilul lipidic la tinerii cu diabet zaharat de tip 1,* J Pediatr *162:101-107, 2013.)*

TABEL 11-4 Recomandări ADA pentru screening-ul și managementul lipidelor la tinerii cu diabet

	T1D	T2D
Vârsta inițială de screening (după ce a fost atins controlul glicemic)	Peste 2 ani la diagnostic dacă necunoscut sau cu antecedente familiale pozitive; altfel la 12 ani (pubertate)	La diagnostic
Reevaluare dacă nivelul lipidelor este normal	5 ani	2 ani
Concentrații optime	LDL-C: < 100 mg/dL	LDL-C: < 100 mg/dL
	HDL-C: > 35 mg/dL	HDL-C: > 35 mg/dL
	Trigliceride: < 150 mg/dL	Trigliceride: < 150 mg/dL
	Obiectiv LDL-C: < 100 mg/dL	Obiectivul LDL-C: < 100 mg/dL
Managementul LDL-C crescut		
Terapia inițială	Controlul glicemic, MNT, activitate fizică, controlul greutății, renuntarea la tutun	Controlul glicemic, MNT, activitate fizică, controlul greutății, renuntarea la tutun
După 3 până la 6 luni	LDL-C > 160 mg/dL: începeți medicația	LDL-C > 160 mg/dL: începeți medicația
	LDL-C 130-159 mg/dL: recomandat după eșecul MNT pe baza altor factori de risc cardiovascular	LDL-C: 130-159 mg/dL: recomandat după Eșecul MNT bazat pe alți factori de risc
	Consiliere privind sarcina dacă se începe administrarea de statine	Consiliere privind sarcina dacă se începe administrarea de statine

MNT = Terapie nutrițională medicală.
Date de la Maahs DM, Wadwa RP, Bishop F, et al: Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat? *J Pediatr* 153:458-465; 2008.

(reducere de 38,6 mg/dL) a LDL-C la persoanele cu T1D (n = 1466 într-o meta-analiză din 14 studii randomizate cu statine). [100] Cu toate acestea, există o anumită îngrijorare că documentația adecvată a T1D a lipsit.

Pentru tratamentul inițial al dislipidemiei, ADA recomandă optimizarea controlului glucozei și a terapiei nutriționale medicale (MNT), practic o dietă care include mai multe porții de fructe și legume, cereale integrale, carne de pasăre slabă și pește și conține cantități limitate de grăsimi saturate. Terapia cu statine este recomandată pacienților cu LDL-C peste 160 mg/dL sau peste 130 mg/dL în prezența unuia sau mai multor factori de risc cardiovascular după MNT și modificări ale stilului de viață la pacienții cu T1D mai mici de 10 ani. [42] În prezent, cel ADA consideră că o pacientă adultă cu T1D este eligibilă pentru statine, cu excepția cazului în care acesta are LDL-C sub 100 mg/dL și/sau este însărcinată, alăptează sau încearcă să rămână însărcinată. [42] La ce vârstă trebuie începută administrarea cu statină sau administrată pacienților cu DT1 care au LDL-C sub 100 mg/dL rămâne o incertitudine. [53]

Alți factori de risc pentru boli cardiovasculare

Boala de rinichi

Odată cu progresele în îngrijirea clinică, persoanele cu T1D trăiesc o viață mai lungă și mai sănătoasă, ceea ce evidențiază nevoia de rafinare a îngrijirii pentru comorbiditățile cronice, cum ar fi BCV și factorii săi de risc. Din punct de vedere istoric, în anii 1970 și 1980, boala renală diabetică (cel mai frecvent cu proteinurie) a fost asociată cu o progresie rapidă spre deces, frecvent ca urmare a BCV. [112, 113] Odată cu progresele în îngrijirea diabetului zaharat, inclusiv controlul îmbunătățit al glicemiei și al tensiunii arteriale, pacienții cu T1D fără boală renală diabetică inițială (fie rata de filtrare glomerulară estimată [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m ^{2} sau microalbuminurie) au avut rezultate similare ale mortalității cu cele ale pacienților nediabetici de peste 7 ani în Studiul finlandez Diabetic Neph41innyane (F1innyDiane [)] și peste 20 de ani în studiul Pittsburgh EDC. [115] Studiul CACTI a constatat o progresie crescută a CAC într-o manieră treptată cu creșterea raportului albumină-creatinină (ACR) și scăderea eGFR-urilor (Fig. 11-5A, B). În schimb, chiar și în absența bolii renale diabetice precoce, persoanele cu T1D au avut șanse crescute de progresie a CAC pe parcursul a 6 ani, comparativ cu cei fără diabet. [116] Rămâne de demonstrat dacă creșterile CAC prezic o dezvoltare mai devreme a evenimentelor BCV și/sau mortalitatea asociată la persoanele cu T1D.

Având în vedere asocierea bine stabilită a bolii renale cu BCV și mortalitatea în T1D, screening-ul pentru ACR urinar crescut este recomandat anual la adolescenți și adulți, iar eGFR este recomandat la adulții cu T1D. [42] Ratele de microalbuminurie în studiile de cercetare la tinerii cu T1D au variat între 5% și 10% în ultimele decenii, [117 – 119] cu rapoarte de diagnostic clinic de microalbuminurie de 4,3% și 3,8% din studiul mare DPV [120] (n = 27.805) și schimbul de diabet de tip 1 (N = 6784), [121] respectiv . De remarcat, în schimbul de diabet de tip 1, doar 41% dintre adolescenții cu diagnosticul de microalbuminurie au raportat tratament cu inhibitori ai ECA sau ARB. Prevenirea și tratamentul bolii renale diabetice precoce rămâne o provocare clinică în T1D, cu implicații importante pentru prevenirea BCV.

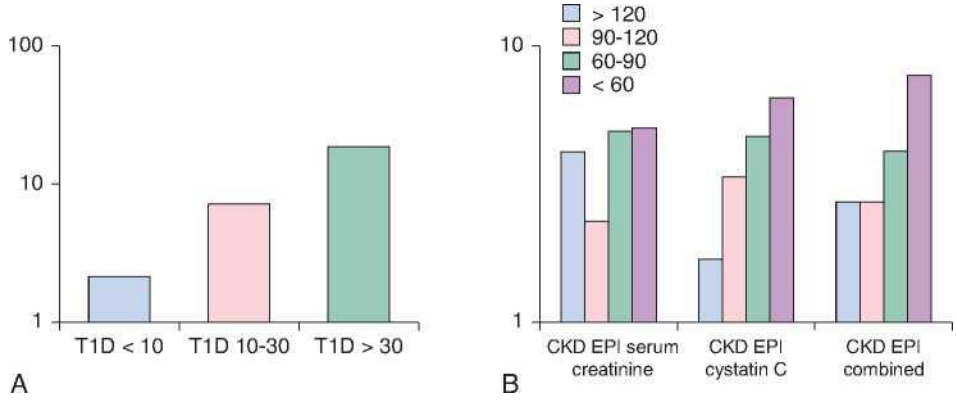


FIGURE 11-5 Odds ratio for CAC progression (CACp) by ACR and eGFR status. A, Odds ratio for CACp by ACR status. B, Odds ratio for CACp by eGFR category (patients without diabetes are reference group with odds ratio of 1) in CACTI. *(Modified from Maahs D, Jalal D, Chonchol M, et al: Impaired renal function further increases odds of 6 year coronary artery calcification progression in adults with type 1 diabetes: the CACTI Study,* Diabetes Care *36:2607-2614, 2013.)*

Obezitatea și rezistența la insulină

Ratele de obezitate la persoanele cu T1D din Statele Unite sunt acum similare cu ratele crescute de obezitate din populația generală din SUA . Indicele de masă corporală (IMC) mediu a crescut în ultimele două decenii în studiile DCCT-EDIC și Pittsburgh EDC, probabil din cauza îmbătrânirii pacienților, a controlului mai intens al glicemiei și a prevalenței crescânde a obezității în Statele Unite în general (vezi Tabelul 11-3). În mod similar, la copiii cu diabet zaharat, a fost raportată o prevalență crescută a obezității în ultimul deceniu. [122] Studiul SEARCH a găsit fie supraponderalitate, fie obezitate la 37% dintre pacienții de sex feminin și 32% dintre pacienții de sex masculin cu T1D. [123] Creșterea în greutate cu control intensiv al glicemiei poate fi un impediment în atingerea obiectivelor HbA1c și ar putea agrava unii factori de risc cardiovascular. Obezitatea crește, de asemenea, rezistența la insulină atât la persoanele fără diabet [124 , 125] iar la cei cu T1D, ambele istorice [126 , 127] și în era post-DCCT cu realizarea unui control mai strict al glucozei. [128 , 129]

Pe lângă controlul slab al glucozei, rezistența la insulină cauzată de creșterea adipozității și hiperinsulinemia periferică asociată poate avea ca rezultat un profil lipidic similar cu cel observat în sindromul metabolic sau T2D cu TG crescut și HDL-C scăzut. Studiile au evaluat adăugarea metforminei la insulină pentru a îmbunătăți rezistența la insulină la persoanele cu T1D, cu efecte mixte asupra HbA1c, dar cu o oarecare îmbunătățire a lipidelor. [130] Rolul sensibilizatorilor de insulină în T1D și potențialele beneficii în ceea ce privește factorii de risc de BCV necesită o evaluare suplimentară. [131] Date recente din studiul DCCT-EDIC indică faptul că creșterea în exces în greutate în DCCT a fost asociată cu creșteri susținute ale obezității centrale, rezistenței la insulină, dislipidemiei și tensiunii arteriale și mai multă ateroscleroză, măsurată de CAC și CIMT. [132]

Cu metodele actuale de control intensiv al glicemiei, insulina este administrată subcutanat și duce la hiperinsulinemie periferică, [133.] dar cercetările sunt în curs de desfășurare în ceea ce privește perfuzia intraperitoneală de insulină cu pompe de insulină implantabile care imită mai îndeaproape administrarea fiziologică de insulină. Astfel de dispozitive au potențialul de a realiza un control fiziologic mai mare al T1D și pot avea efecte benefice asupra factorilor de risc de BCV. [134 , 135]

Inflamație

Inflamația este un factor fundamental în cauza aterosclerozei (vezi de asemenea Capitolul 10) [136] și este implicat în procesul fiziopatologic al dezvoltării T1D (vezi de asemenea Capitolul 3). [137 , 138] Niveluri mai ridicate de interleukină 6 (IL-6) și fibrinogen au fost raportate la copii și adolescenți cu T1D în comparație cu martorii cu greutate normală în studiul SEARCH for Diabetes in Youth. [139] De asemenea, proteina C reactivă (CRP) a fost mai mare în quartilele superioare ale HbA1c, iar inflamația a fost asociată cu dislipidemie. Wadwa și colegii săi au raportat că receptorul IL-2 solubil, un marker al activării celulelor T, a fost asociat cu progresia CAC la persoanele cu (și fără) T1D în studiul CACTI. [140] În plus, subiecții cu T1D prezintă niveluri crescute de markeri endoteliali inflamatori, cum ar fi sICAM, sVCAM, sE-selectin, sugerând disfuncție endotelială. [141] Mai recent, Alman și colegii au raportat că un panou larg de markeri inflamatori (cu sTNFR2, sIL-2R, IL-18, sIL-1RA și factorul de necroză tumorală α [TNF- α] fiind cel mai puternic încărcat în analiza componentelor principale) a fost asociat cu progresia CAC în cohorta CACTI. [142] În plus, date recente sugerează că un sindrom autoimun postinfarct (miocardită) poate contribui la rezultate mai proaste după infarct miocardic la persoanele cu T1D. [143 , 144]

Sunt necesare date suplimentare cu privire la mecanismele de inflamație în BCV în T1D, dacă diferă de constatările la indivizii fără diabet și ce ținte terapeutice există pentru a reduce BCV.

Modificarea stilului de viață: fumatul, dieta și exercițiile fizice Prevenirea fumatului, dieta sănătoasă și creșterea exercițiilor fizice sunt modificări standard ale stilului de viață pentru persoanele cu T1D, cu beneficii bine documentate pentru sănătate, inclusiv sănătatea BCV. [42] Fumatul de țigară este una dintre principalele cauze care pot fi prevenite ale BCV (și a altor boli) în Statele Unite, iar prevenirea acestuia a fost în centrul eforturilor ample de sănătate publică. La adulții cu T1D, fumatul a fost asociat cu progresia CIMT în studiul DCCT-EDIC [145] și rigiditatea arterială în studiul EDC. [146] Consumul de tutun a fost raportat la 2,7% dintre tinerii cu vârste între 10 și 14 ani, 17,1% dintre cei cu vârste între 15 și 19 ani) și 34,0% dintre persoanele cu vârsta peste 20 de ani în studiul SEARCH și a fost asociat cu TG mai mare și inactivitate fizică. [147] Schwab și colegii săi au raportat că la adolescenții cu T1D, fumatul contribuie la BCV prin înrăutățirea controlului glicemiei, a dislipidemiei și a funcției endoteliale. [148] Studiul SEARCH a raportat, de asemenea, că mai puțin de 50% dintre participanții cu diabet cu vârsta între 10 și 14 ani au raportat că au fost sfătuiți de către furnizorul lor de asistență medicală să nu fumeze sau să renunțe la fumat. [147] Fumatul crește factorii de risc de BCV, inclusiv deteriorarea controlului glicemiei, a lipidelor și a funcției endoteliale [148] în T1D și crește riscul de nefropatie, retinopatie și neuropatie. [149]

Rolul nutriției în BCV este bine stabilit, [150 - 152] iar MNT îmbunătățește factorii de risc cardiovascular la adulții cu T2D. [152 , 153] Ghidurile ADA pentru MNT recomandă furnizarea de calorii adecvate pentru creșterea și dezvoltarea la copii și adolescenți și ca combinația de carbohidrați, proteine și grăsimi să fie ajustată pentru a îndeplini obiectivele de glucoză, tensiune arterială și lipide. [42] Adulții cu T1D din studiul CACTI au raportat un aport mai mare decât cel recomandat de grăsimi și grăsimi saturate, care a fost asociat cu un control mai slab al glucozei, factori de risc cardiovascular și CAC. [154] Cele mai multe studii indică faptul că tinerii cu diabet nu reușesc să îndeplinească aportul nutrițional recomandat de fructe, legume și cereale integrale, dar depășesc aportul recomandat de grăsimi. [155 - 159] Studiul SEARCH a raportat că aderarea la dieta DASH a fost asociată cu o tensiune arterială scăzută, un raport HDL/LDL mai bun și un nivel mai scăzut de HbA1c la tinerii cu T1D. [161] De interes, atât vârsta băuturilor îndulcite cu zahăr, cât și aportul de băuturi dietetice au fost, de asemenea, asociate cu un nivel mai ridicat de HbA1c, tensiune arterială mai mare și lipide mai ridicate. [162] Dieta sănătoasă are un rol important și complex în gestionarea T1D atât pentru controlul glucozei, cât și pentru reducerea riscului de BCV. De exemplu, standardul de îngrijire pentru doza de insulină în timpul mesei se bazează pe aportul concomitent de glucoză din sânge și carbohidrați; cu toate acestea, aportul de proteine și grăsimi (precum și fibrele alimentare) poate influența nivelul de glucoză din sânge, [163 , 164] cu efecte potențiale asupra alegerilor alimentare și riscului de BCV.

Activitatea fizică este recomandată ca parte integrantă a managementului T1D. [42] Adulții cu diabet sunt sfătuiți să facă exerciții fizice mai mult de 150 de minute/săptămână și este recomandat de către AAP ca tinerii să se angajeze zilnic în 60 de minute de activitate fizică moderată până la viguroasă. Mai multe studii sugerează că tinerii cu T1D sunt mai sedentari și mai puțin apți decât tinerii nediabetici. [165 - 167] Un studiu la adulți nu a raportat nicio diferență în ceea ce privește activitatea fizică între adulții cu și fără T1D și că inactivitatea fizică și fumatul au fost ambele asociate cu CAC. [168] Studiul EDC a descoperit o asociere benefică între activitatea fizică și BCV și mortalitate. [169]

Factori de risc nemodificabili

Factorii de risc nemodificabili de BCV în T1D includ genetica, istoricul familial și durata diabetului. Au existat numeroase investigații asupra factorilor genetici de risc pentru BCV în general [170] și în special în T1D (vezi și Capitolul 3). [171 , 172] Sistemele investigate pentru un potențial risc genetic crescut pentru BCV în T1D au fost revizuite de Orchard și colegii [41] și includ polimorfisme în receptorii pentru produșii finali de glicație avansată, ACE, neuropeptida Y, lipaza hepatică, apolipoproteina A-IV, factorul von Willebrand, haptoglobină, sintaza de oxid nitric și adiponectină. [41 , 173] Pe lângă genetică, antecedentele familiale de T2D au crescut CVD [174] iar în studiile DCCT-EDIC a fost asociată cu creșterea în greutate și un profil BCV mai aterogenic în rândul celor din brațul intensiv cu un profil BCV mai aterogen. [75] Durata T1D este în mod constant și nu în mod neașteptat un factor de risc pentru complicații în general și pentru BCV în special. De exemplu, o durată de 20 sau 30 de ani a T1D conferă un risc crescut de BCV în comparație cu un pacient la aceeași vârstă și controlat, care a fost recent diagnosticat. În plus, spre deosebire de populația generală, pacienții de sex feminin cu T1D nu beneficiază de riscul redus de BCV în comparație cu pacienții de sex masculin. [37 , 175 – 177]

REZUMAT

Fiziopatologia BCV în T1D este complexă, mulți factori de risc contribuind la creșterea ratei sale și la debutul mai devreme. Controlul slab al glucozei ca urmare a subinsulinizării sau, în contrast, hiperinsulinizarea în control intensiv (cu obezitatea ca potențial contributor) poate contribui fiecare la BCV. Cu toate acestea, controlul intensiv al diabetului pentru a obține aproape euglicemie cu o dietă sănătoasă, activitate fizică, o greutate sănătoasă și abstinența de la tutun este baza sănătății BCV la pacienții cu T1D. Tratamentul farmacologic al factorilor de risc de BCV și pragurile de inițiere și obiectivele tratamentului evoluează pe măsură ce se acumulează date privind siguranța, eficacitatea și rezultatele sănătății. În prezent, există date limitate din studiile clinice cu privire la riscurile relative pentru fiecare factor de risc BCV asupra rezultatelor BCV sau asupra modului în care intervențiile îmbunătățesc rezultatele BCV în T1D. Odată cu progresele în terapia pentru controlul glucozei în T1D, cum ar fi pancreasul artificial la orizont, este posibil ca caracteristicile BCV în T1D să evolueze. Sănătatea BCV va continua să fie un aspect important al îngrijirii sănătății la pacienții cu T1D.

Referințe

1. Eisenbarth GS: diabet zaharat tip I. O boală autoimună cronică, *N Engl J Med* 314:1360 – 1368, 1986.
2. Rewers M, Norris JM, Dabelea D: Epidemiology of type 1 diabetes mellitus, In Eisenbarth GS, Lafferty KJ, editori: *Type 1 diabetes: molecular and cellular immunology* , 2 ed., 2003, Oxford University Press.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, et al: Epidemiology of type 1 diabetes, *Endocrinol Metab Clin North Am* 39(3):481 – 497, 2010.
4. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL și colab.: Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat: o declarație științifică de la American Heart Association și American Diabetes Association, *Circulation* 115(1):114 – 126, 2007.
5. de Ferranti SD: Diabet zaharat de tip 1 și boli cardiovasculare. *Circulația* . În presă.
6. Bliss M: Istoria insulinei, *Diabetes Care* 16 (Suppl 3):4 – 7, 1993.
7. Efectul tratamentului intensiv al diabetului zaharat asupra dezvoltării și progresiei complicațiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulino-dependent. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *N Engl J Med* 329(14):977 – 986, 1993.
8. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al: Intensive diabet treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabet, *N Engl J Med* 353(25):2643 – 2653, 2005.
9. Moser EG, Morris AA, Garg SK: Emerging diabet therapies and technologies, *Diabetes Res Clin Pract* 97(1):16 – 26, 2012.
10. Garg S, Hirsch IB: Auto-monitorizarea glicemiei, *Int J Clin Pract Suppl* 166:1 – 10, 2010.
11. Maahs DM, Horton LA, Chase HP: Utilizarea pompelor de insulină la tineri cu diabet zaharat de tip 1, *Diabetes Technol Ther* 12 (Suppl 1): S59 – S65, 2010.
12. Hirsch IB: Analogi de insulină, *N Engl J Med* 352(2):174 – 183, 2005.
13. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B: Pancreas artificial: trecut, prezent, viitor, *Diabet* 60 (11):2672 – 2682, 2011.
14. Thabit H, Hovorka R: Livrarea insulinei în circuit închis în diabetul de tip 1, *Endocrinol Metab Clin North Am* 41(1):105 – 117, 2012.
15. Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al: Controlul nocturn al glucozei cu un pancreas artificial într-o tabără de diabet, *N Engl J Med* 368(9):824 – 833, 2013.
16. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D ' Agostino RB Jr., și colab.: Povara diabetului zaharat printre tinerii din SUA: estimări de prevalență din SEARCH for Diabetes in Youth Study, *Pediatrics* 118(4):1510 – 1518, 2006.
17. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al: Incidence of diabetes in youth in the United States, *JAMA* 297(24):2716 – 2724, 2007.
18. Variația și tendințele incidenței diabetului zaharat infantil în Europa. Grupul de studiu EURODIAB ACE, *Lancet* 355(9207):873 – 876, 2000.
19. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A: Variația geografică a prezentării la diagnosticul diabetului de tip I la copii: studiul EURODIAB. European and Diabetes, *Diabetologia* 44(Suppl 3):B75 – B80, 2001.
20. Incidența și tendințele diabetului zaharat de tip 1 în copilărie la nivel mondial 1990 – 1999, *Diabet Med* 23 (8):857 – 866, 2006.
21. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al: Incidența diabetului zaharat de tip 1 în copilărie la nivel mondial. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group, *Diabetes Care* 23(10):1516 – 1526, 2000.
22. Rewers M, Gottlieb P: Imunoterapie pentru prevenirea și tratamentul diabetului de tip 1: studii umane și o privire în viitor, *Diabetes Care* 32(10):1769 – 1782, 2009.
23. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G: Genetică, patogeneză și intervenții clinice în diabetul de tip 1, *Nature* 464(7293):1293 – 1300, 2010.
24. Rewers M: De ce mor oamenii cu diabet zaharat prea devreme? Mai multe întrebări decât răspunsuri, *Diabetes Care* 31(4):830 – 832, 2008.
25. Mortalitatea ridicată persistă pentru adulții cu diabet zaharat de tip 1, *BMJ* 345:e6730, 2012.
26. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al: Mortalitatea precoce în cohortele EURODIAB bazate pe populație de diabet de tip 1 diagnosticat în copilărie din 1989, *Diabetologia* 50 (12): 2439 – 2442, 2007.
27. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, și colab.: Rate de mortalitate pentru toate cauzele la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 în comparație cu o populație non-diabetică din baza de date de cercetare de medicină generală din Marea Britanie, 1992 – 1999, *Diabetologia* 49(4):660 – 666, 2006.
28. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, et al: Îmbunătățiri în speranța de viață a diabetului de tip 1: cohorta de studiu Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications, *Diabetes* 61 (11): 2987 – 2992, 2012.
29. Borch-Johnsen K: Prognoza diabetului de tip 1 - mortalitate, accidente și impact asupra asigurărilor, *Diabetes Care* 22 (Suppl 2): B1 – B3, 1999.
30. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF și colab: Tendințele mortalității pentru toate cauzele într-o cohortă mare de populație cu diabet de tip 1 cu debut în copilărie de lungă durată: registrul de diabet de tip 1 din județul Allegheny, *Diabetes Care* 33(12):2573 – 2579, 2010.
31. Diabetul în Marea Britanie 2010: statistici cheie despre diabet. 2010.
32. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M: Prognosticul diabeticilor cu debut înainte de vârsta de treizeci și unu de ani. I. Supraviețuirea, cauzele decesului și complicațiile, *Diabetologia* 14:363 – 370, 1978.
33. Christlieb AR, Warram JH, Królewski AS, și colab: Hypertension: the major risk factor in juvenile-debut insulino-dependent diabetics, *Diabetes* 30 (Suppl 2):90 – 96, 1981.
34. Dorman JS, LaPorte RE, Kuller LH, et al: Studiul de morbiditate și mortalitate a diabetului zaharat dependent de insulină din Pittsburgh (IDDM). Rezultatele mortalității, *Diabet* 33:271 – 276, 1984.
35. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH și colab.: Magnitudine and determinants of coronary artery disease in juvenile- debut, insulina-dependent diabetes mellitus, *Am J Cardiol* 59:750 – 755, 1987.
36. Moss SE, Klein R, Klein BE: Mortalitatea specifică cauzei într-un studiu bazat pe populație al diabetului, *Am J Public Health* 81:1158 – 1162, 1991.
37. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD și colab.: Mortalitatea prin boli de inimă într-o cohortă de 23.000 de pacienți cu diabet zaharat tratat cu insulină, *Diabetologia* 46(6):760 – 765, 2003.
38. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, și colab: The 30-year natural history of type 1 diabet complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience, *Diabetes* 55 (5): 1463 – 1469, 2006.
39. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ și colab: Risc de boală cardiovasculară și mortalitate totală la adulții cu diabet de tip 1: studiu de legătură cu registrul scoțian, *PLoS Med* 9(10): e1001321, 2012.
40. Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Jensen L și colab.: Progresia calcificării arterei coronare în diabetul de tip 1: importanța controlului glicemic, *Diabetes Care* 26(10):2923 – 2928, 2003.
41. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, și colab.: Diabet de tip 1 și boala coronariană, *Diabetes Care* 29(11):2528 – 2538, 2006.
42. Standarde de îngrijire medicală în diabet — 2013, *Diabetes Care* 36(Suppl 1):S11 – S66, 2013.
43. Newman 3rd WP, Freedman DS, Voors AW, și colab: Relația nivelurilor de lipoproteine serice și a tensiunii arteriale sistolice cu ateroscleroza precoce. The Bogalusa Heart Study, *N Engl J Med* 314 (3):138 – 144, 1986.
44. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, et al: Grosimea carotidiană intimal-medială este legată de factorii de risc cardiovascular măsurați de la copilărie până la vârsta mijlocie: Studiul Muscatine, *Circulation* 104(23):2815 – 2819, 2001.
45. Relația aterosclerozei la bărbați tineri cu concentrațiile serice ale colesterolului lipoproteinelor și fumatul. Un raport preliminar de la Grupul de cercetare Patobiologici Determinanți ai Aterosclerozei la Tineret (PDAY), *JAMA* 264(23):3018 – 3024, 1990.
46. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al: Factori de risc cardiovascular în copilărie și grosimea intima-media a arterei carotide la vârsta adultă: Studiul de risc cardiovascular la tinerii finlandezi, *JAMA* 290(17):2277 – 2283, 2003.
47. McGill Jr HC, McMahan CA: Începând mai devreme pentru a preveni bolile de inimă, *JAMA* 290(17):2320 – 2322, 2003.
48. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al: Îngrijirea copiilor și adolescenților cu diabet de tip 1: o declarație a Asociației Americane de Diabet, *Diabetes Care* 28(1):186 – 212, 2005.
49. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, și colab.: Terapia medicamentoasă a anomaliilor lipidelor cu risc ridicat la copii și adolescenți: o declarație științifică de la Comitetul American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth, Council of Cardiovascular Disease in the Young, cu Council on Cardiovascular Nursing, Circulation (18,19194) : 2007.
50. Daniels SR, Greer FR: Screening lipidic și sănătate cardiovasculară în copilărie, *Pediatrie* 122 (1):198 – 208, 2008.
51. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, et al: ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006 – 2007. Microvascular and macrovascular complications, *Pediatr Diabetes* 8(3):163 – 170, 2007.
52. Jolliffe CJ, Janssen I: Distribuția lipoproteinelor după vârstă și sex la adolescenți, *Circulation* 114(10):1056 – 1062, 2006.
53. Maahs DM, Wadwa RP, Bishop F, et al: Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat? *J Pediatr* 153(4):458 – 465, 2008.
54. Djaberi R, Schuijf JD, Boersma E și colab.: Diferențele în sarcina plăcii aterosclerotice și morfologia între diabetul de tip 1 și 2, evaluate prin tomografie computerizată multislice, *Diabetes Care* 32(8):1507 – 1512, 2009.
55. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A și colab.: Descoperiri morfologice ale plăcilor de ateroscleroză coronariană la diabetici: un studiu postmortem, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(7):1266 – 1271, 2004.
56. Valsania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ și colab.: Severitatea bolii coronariene la pacienții tineri cu diabet zaharat insulino-dependent, *Am Heart J* 122 (3 Pt 1): 695 – 700, 1991.

57. Pajunen P, Taskinen MR, Nieminen MS și colab.: Severitatea angiografică și amploarea bolii coronariene la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, *Am J Cardiol* 86(10): 1080 – 1085, 2000.
58. Mautner SL, Lin F, Roberts WC: Compoziția plăcilor ateroscleretice în arterele coronare epicardice în diabetul zaharat juvenil (tip I), *Am J Cardiol* 70(15):1264 – 1268, 1992.
59. Rosenbauer J, Dost A, Karges B și colab.: Îmbunătățirea controlului metabolic la copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1: o analiză a tendințelor folosind date prospective multicentre din Germania și Austria, *Diabetes Care* 35(1):80 – 86, 2012.
60. Bulsara MK, Holman CD, Davis EA și colab.: Impactul unui deceniu de schimbare a tratamentului asupra ratelor de hipoglicemie severă într-o cohortă de copii cu diabet de tip 1 bazată pe populație, *Diabetes Care* 27(10):2293 – 2298, 2004.
61. Downie E, Craig ME, Hing S, et al: Reducerea continuă a prevalenței retinopatiei la adolescenții cu diabet de tip 1: rolul terapiei cu insulină și al controlului glicemic, *Diabetes Care* 34 (11): 2368 – 2373, 2011.
62. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Kummernes SJ, și colab.: Înființarea unei noi rețele naționale duce la îmbunătățirea calității diabetului la copil: implementarea Ghidurilor ISPAD, *Pediatr Diabetes* 11(2):88 – 95, 2010.
63. Svensson J, Johannesen J, Mortensen HB și colab.: Rezultat metabolic îmbunătățit într-o populație pediatrică daneză diabetică cu vârsta între 0 și 18 ani: rezultate dintr-o înregistrare continuă la nivel național, *Pediatr Diabetes* 10(7):461 – 467, 2009.
64. Wood JR, Miller KM, Maahs DM și colab.: Majoritatea tinerilor cu diabet de tip 1 din registrul clinicii de schimb T1D nu îndeplinesc ghidurile clinice ale Asociației Americane de Diabet sau ale Societății Internaționale pentru Diabet Pediatric și Adolescent, *Diabetes Care*, 2013.
65. Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al: Controlul glicemic și boala macrovasculară în diabetul zaharat de tip 1 și 2: meta-analiză a studiilor randomizate, *Am Heart J* 152 (1): 27 – 38, 2006.
66. Epidemiologia intervențiilor și complicațiilor diabetului (EDIC) Grupul de cercetare: Efectul tratamentului intensiv al diabetului asupra grosimii peretelui arterei carotide în epidemiologia intervențiilor și complicațiilor diabetului. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, *Diabetes* 48(2):383 – 390, 1999.
67. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S și colab.: Efectul tratamentului glicemic intensiv asupra calcificării arterei coronare la participanții cu diabet zaharat de tip 1 la Studiul pentru controlul și complicațiile diabetului/Epidemiologia intervențiilor și complicațiilor diabetului (DCCT/EDIC), *Diabetes* 55(12):3556 , –20566.
68. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, et al: Factori de risc pentru boala coronariană la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 în Europa: Studiul de Complicații Prospective EURODIAB, *Diabetes Care* 27(2):530 – 537, 2004.
69. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, și colab.: Factorii legați de rezistența la insulină, dar nu glicemia, prezic boala coronariană în diabetul de tip 1: date de urmărire pe 10 ani de la Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, *Diabetes Care* 26(5):1373 , -20373.
70. Forrest KY, Becker DJ, Kuller LH, et al: Sunt predictorii bolilor coronariene și ale bolii arteriale ale membrelor inferioare în diabetul de tip 1 la fel? Un studiu prospectiv, *Atherosclerosis* 148(1):159 – 169, 2000.
71. Conway B, Costacou T, Orchard T: Este glicemia sau doza de insulină factorul de risc mai puternic pentru boala coronariană în diabetul de tip 1? *Diab Vasc Dis Res* 6(4):223 – 230, 2009.
72. Klein BE, Klein R, McBride PE și colab.: Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy, *Arch Intern Med* 164(17):1917 – 1924, 2004.
73. Shankar A, Klein R, Klein BE, et al: Relația dintre tensiunea arterială normală scăzută și boala renală în diabetul de tip 1, *hipertensiune arterială* 49(1):48 – 54, 2007.
74. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM și colab: Control glicemic și boli cardiovasculare la 7454 de pacienți cu diabet de tip 1: un studiu observațional din Registrul Național al Diabetului Suedez (NDR), *Diabetes Care* 33(7):1640 – 1646, 2010.
75. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, et al: Relația dintre antecedentele familiale de diabet de tip 2, hipoglicemie și autoanticorpi cu creșterea în greutate și lipide cu terapie intensivă și convențională în studiul de control al diabetului și complicații, *Diabetes* 52(10):2623 – 2629, 2003.
76. Brown RJ, Wijewickrama RC, Harlan DM, et al: Uncoupling intensive insulina therapy from weight gain and hypoglycemia in type 1 diabetes, *Diabetes Technol Ther* 13(4):457 – 460, 2011.
77. Klein R, Klein BEK, Moss SE și colab.: Este tensiunea arterială un predictor al incidenței sau progresiei retinopatiei diabetice, *Arch Intern Med* 149:2427 – 2432, 1989.
78. Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, et al: Retinopathy and vision loss in insulino dependent diabetes in Europe — The EURODIAB IDDM complications study, *Ophthalmology* 104 (2):252 – 260, 1997.
79. Mogensen CE: Progresia nefropatiei la diabeticii pe termen lung cu proteinurie și efectul tratamentului antihipertensiv inițial, *Scand J Clin Lab Invest* 36(4):383 – 388, 1976.
80. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, și colab.: Predictorii mortalității în diabetul dependent de insulină : studiu de urmărire observațională de 10 ani, *BMJ* 313(7060):779 – 784, 1996.
81. Orchard TJ, Stevens LK, Forrest KY și colab.: Cardiovascular disease in insulin dependent diabetes mellitus: similar rates but different risk factors in the US compared with Europe, *Int J Epidemiol* 27 (6):976 – 983, 1998.
82. Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, et al: Prevalența hipertensiunii, conștientizarea, tratamentul și controlul într-o populație adultă cu diabet de tip 1 și o populație generală comparabilă, *Diabetes Care* 28(2):301 – 306, 2005.
83. Efectul a 3 ani de terapie antihipertensivă asupra structurii renale la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 cu albuminurie: Studiul european pentru prevenirea bolilor renale în diabetul de tip 1 (ESPRIT), *Diabetes* 50(4):843 – 850, 2001.
84. Knerr I, Dost A, Lepler R, et al: Urmărirea și predicția tensiunii arteriale de la copilărie la vârsta adultă tânără la 868 de pacienți cu diabet de tip 1: un studiu longitudinal multicentric în Germania și Austria, *Diabetes Care* 31(4):726 – 727, 2008.
85. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C și colab: Prevalența ridicată a factorilor de risc cardiovascular la copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1: un studiu bazat pe populație, *Diabetologia* 51 (4): 554 – 561, 2008.
86. Rodriguez BL, Dabelea D, Liese AD, et al: Prevalența și corelațiile tensiunii arteriale crescute la tineri cu diabet zaharat: studiul SEARCH for diabet in youth, *J Pediatr* 157 (2): 245 – 251, 2010.
87. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, et al: Spectrul și prevalența factorilor de risc aterogeni la 27.358 de copii, adolescenți și adulți tineri cu diabet zaharat de tip 1: date transversale din documentația germană a diabetului și sistemul de management al calității (DPV), *Diabetes Care* 29 (2): 218 – 225, 2006.
88. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, et al: Hipertensiunea arterială determinată de profilurile tensiunii arteriale ambulatorii: contribuția la riscul de microalbuminurie într-o investigație multicentrică la 2105 copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1, *Diabetes Care* 31(4):720 – 725, 2008.
89. Valerio G, Iafusco D, Zucchini S, et al: Abdominal adiposity and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabet, *Diabetes Res Clin Pract* 97(1):99 – 104, 2012.
90. Günther AL, Liese AD, Bell RA și colab: Asociere între abordările dietetice ale dietei pentru hipertensiune arterială și hipertensiunea la tineri cu diabet zaharat, *Hypertension* 53(1):6 – 12, 2009.
91. Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al: Creșterea tensiunii arteriale nocturne și progresia la microalbuminurie în diabetul de tip 1, *N Engl J Med* 347(11):797 – 805, 2002.
92. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale, *hipertensiunea arterială* 42 (6): 1206 – 1252, 2003.
93. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, et al: Trends in hypertension management in type I diabetes across Europe, 1989/1, *Diabetologia* 45(10):1362 – 1371, 2002.
94. Nivelurile de lipide și lipoproteine la pacienții cu control și complicații ale diabetului IDDM. Experiență de încercare. Grupul de cercetare DCCT, *Diabetes Care* 15(7):886 – 894, 1992.
95. Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM, et al: Conștientizarea și tratamentul dislipidemiei la adulții tineri cu diabet de tip 1, *Diabetes Care* 28(5):1051 – 1056, 2005.
96. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al: Obiectivele de tratament cu lipide și tensiune arterială pentru diabetul de tip 1 : date de incidență de 10 ani din studiul Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, *Diabetes Care* 24(6):1053 – 1059, 2001.
97. Costacou T, Evans RW, Orchard TJ: Colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate în diabet: este mai mare întotdeauna mai bine? *J Clin Lipidol* 5(5):387 – 394, 2011.
98. Maahs DM, Ogden LG, Dabelea D, et al: Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabet: modification by dyslipideemia medication, *Diabetologia* 53(12):2518 – 2525, 2010.
99. Studiu pentru controlul și complicațiile diabetului/Epidemiologia intervențiilor și complicațiilor diabetului (DCCT/EDIC) Grupul de cercetare, Nathan DM, Zinman B, și colab.: Cursul clinic modern al diabetului zaharat de tip 1 după 30 de ani de durată: studiul pentru controlul și complicațiile diabetului /epidemiologia intervențiilor diabetului zaharat și a complicațiilor și complicațiilor epidemiologice ale diabetului 2005), *Arch Intern Med* 169(14):1307 – 1316, 2009.
100. CTT Treatment Trialists (CTT), Kearney PM, Blackwell L, Collins R și colab.: Eficacitatea terapiei de scădere a colesterolului la 18.686 de persoane cu diabet zaharat în 14 studii randomizate cu statine: o meta-analiză, *Lancet* 371(9607): 117 – 20085.
101. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM și colab.: Efectul creșterii excesive în greutate cu terapia intensivă a diabetului de tip 1 asupra nivelurilor lipidelor și tensiunii arteriale: rezultate din DCCT. Diabetes Control and Complications Trial, *JAMA* 280(2):140 – 146, 1998.
102. Maahs DM, Dabelea D, D ' Agostino Jr RB, et al: Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabet, *J Pediatr* 162(1):101 – 107, 2013.
103. Howard BV: Metabolismul lipoproteinelor în diabetul zaharat, *J Lipid Res* 28(6):613 – 628, 1987.
104. Marginea B: Tulburări lipidice în diabetul de tip 1, *Diabetes Metab* 35(5):353 – 360, 2009.
105. Managementul dislipidemiei la copii și adolescenți cu diabet zaharat, *Diabetes Care* 26 (7):2194 – 2197, 2003.
106. Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, și colab: Total colesterol și niveluri de lipoproteine de înaltă densitate la subiecții pediatrici cu diabet zaharat de tip 1, *J Pediatr* 147(4):544 – 546, 2005.
107. Maahs DM, Wadwa RP, McFann K și colab: Screening longitudinal al lipidelor și utilizarea medicamentelor hipolipemiante în diabetul pediatric de tip 1, *J Pediatr* 150(2):146 – 150, 2007.
108. Kershnar AK, Daniels SR, Imperatore G și colab.: Anomaliile lipidice sunt predominante la tineri cu diabet de tip 1 și tip 2: studiul de căutare a diabetului în tineret, *J Pediatr* 149(3):314 – 319, 2006.
109. Referința ștearsă în dovezi.
110. Kavey RE, Allada V, Daniels SR și colab: Reducerea riscului cardiovascular la pacienții pediatrici cu risc ridicat: o declarație științifică a Grupului de experți al Asociației Americane a Inimii pentru Știința Populației și Prevenției; Consiliile privind bolile cardiovasculare la tineri, epidemiologie și prevenire, nutriție, activitate fizică și metabolism, cercetare pentru hipertensiune arterială, asistența cardiovasculară și rinichi în bolile cardiace; și Grupul de lucru interdisciplinar privind calitatea îngrijirii și cercetarea rezultatelor: aprobat de Academia Americană de Pediatrie, *Circulation* 114(24):2710 – 2738, 2006.
111. Schwab KO, Doerfer J, Naeke A, și colab.: Influența consumului de alimente, vârstă, sex, HbA1c și nivelurile IMC asupra colesterolului plasmatic la 29.979 de copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1 - date de referință din sistemul german de documentare a diabetului și management al calității (DPV), *Pediatr Diabetes* 10 – 0 (3): 1092 .
112. Maahs DM, Rewers M: Editorial: mortalitatea și boala renală în diabetul zaharat de tip 1 — progrese făcute, mai multe de făcut, *J Clin Endocrinol Metab* 91(10):3757 – 3759, 2006.
113. Marshall SM: Nefropatia diabetică în diabetul de tip 1: s-au îmbunătățit perspectivele din anii 1980? *Diabetologia*, 2012.
114. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al: Prezența și severitatea bolii cronice de rinichi prezice mortalitatea de orice cauză în diabetul de tip 1, *Diabetes* 58(7):1651 – 1658, 2009.
115. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG și colab.: În absența bolii renale, riscul de mortalitate la 20 de ani în diabetul de tip 1 este comparabil cu cel al populației generale: un raport din Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, *Diabetologia* 53(11):2312 – 2319, 2010.
116. Maahs D, Jalal D, Chochol M și colab: Insuficiența renală crește și mai mult șansele de progresie a calcificării arterei coronare la 6 ani la adulții cu diabet de tip 1: studiul CACTI, *Diabe tes Care* 36(9):2607 – 2614, 2013.
117. Cho YH, Craig ME, Hing S, et al: Evaluarea complicațiilor microvasculare la adolescenți cu o durată de 2 până la 5 ani a diabetului de tip 1 din 1990 până în 2006, *Pediatr Diabetes* 12(8):682 – 689, 2011.
118. Maahs DM, Snively BM, Bell RA și colab: Prevalența mai mare a excreției crescute de albumină la tinerii cu diabet de tip 2 decât de tip 1: studiul SEARCH for Diabetes in Youth, *Diabetes Care* 30 (10): 2593 – 2598, 2007.
119. Amin R, Widmer B, Dalton RN și colab: Incidența neschimbată a microalbuminuriei la copiii cu diabet de tip 1 din 1986: o cohortă inițială bazată în Regatul Unit, *Arch Dis Child* 94(4):258 – 262, 2009.
120. Raile K, Galler A, Hofer S și colab.: Nefropatie diabetică la 27.805 copii, adolescenți și adulți cu diabet de tip 1: efectul duratei diabetului, A1C, hipertensiune arterială, dislipidemie, debut al diabetului și sex, *Diabetes Care* 30(10): 2523 – 2528, 2007.
121. Daniels M, DuBose S, Maahs D și colab.: Factori asociați cu risc crescut de microalbuminurie la 6791 de copii și adolescenți cu diabet de tip 1 în registrul clinicii de schimb T1D. *Îngrijirea diabetului* . În presă.
122. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, et al: Schimbarea prevalenței copiilor și adolescenților supraponderali la debutul diabetului tratat cu insulină, *Diabetes Care* 26(10):2871 – 2875, 2003.
123. Liu LL, Lawrence JM, Davis C și colab.: Prevalența supraponderală și a obezității la tinerii cu diabet zaharat din SUA: studiul SEARCH for Diabetes in Youth, *Pediatr Diabetes* 11(1):4 – 11, 2010.
124. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome, *Lancet* 365(9468):1415 – 1428, 2005.
125. Ginsberg HN: Insulin resistance and cardiovascular disease, *J Clin Invest* 106(4):453 – 458, 2000.
126. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, și colab: Impaired insulina action in puberty. Un factor care contribuie la controlul slab al glicemiei la adolescenții cu diabet zaharat, *N Engl J Med* 315(4):215 – 219, 1986.
127. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA: Cursul natural al rezistenței la insulină în diabetul de tip I, *N Engl J Med* 315(4):224 – 230, 1986.
128. Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC și colab: rezistența la insulină, supresia defectuoasă a acizilor grași mediată de insulină și calcificarea arterei coronare la subiecții cu și fără diabet de tip 1: Studiul CACTI, *Diabet* 60(1):306 – 314, 2011.
129. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA și colab.: Rezistența la insulină la adolescenții cu diabet de tip 1 și relația sa cu funcția cardiovasculară, *J Clin Endocrinol Metab* 95(2):513 – 521, 2010.
130. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS și colab.: Efectul tratamentului adjuvant cu metformin asupra nivelurilor de lipide plasmatice la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, *Diabetes Obes Metab* 11(10):966 – 977, 2009.
131. Vella S, Buetow L, Royle P, et al: Utilizarea metforminei în diabetul de tip 1: o revizuire sistematică a eficacității, *Diabetologia* 53(5):809 – 820, 2010.
132. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD: Efectul creșterii în greutate în exces cu tratamentul intensiv al diabetului zaharat asupra factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare și ateroscleroza în diabetul zaharat de tip 1: rezultate din Studiul pentru controlul și complicațiile diabetului/Epidemiologia studiului intervențiilor și complicațiilor diabetului (DCCT/EDIC), studiu, *circulație* : 187127 -(287127) 2013.

133. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ: Rezistența la insulină, grăsime intra-abdominală, factori de risc cardiovascular și androgeni la femeile tinere sănătoase cu diabet zaharat de tip 1, *J Clin Endocrinol Metab* 87(3):1036 – 1040, 2002.
134. Renard E, Place J, Cantwell M, et al: Livrarea de insulină în buclă închisă folosind un senzor de glucoză subcutanat și livrare intraperitoneală de insulină: studiu de fezabilitate care testează un nou model pentru pancreasul artificial, *Diabetes Care* 33(1):121 – 127, 2010.
135. Renard E: Calea de administrare a insulinei pentru pancreasul artificial: subcutanat, intraperitoneal sau intravenos? Pro și contra, *J Diabetes Sci Technol* 2(4):735 – 738, 2008.
136. Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease, *N Engl J Med* 340(2):115 – 126, 1999.
137. Chase HP, Cooper S, Osberg I, et al: Niveluri crescute de proteină C-reactivă în dezvoltarea diabetului de tip 1, *Diabetes* 53(10):2569 – 2573, 2004.
138. Karavanaki K, Kakleas K, Georga S și colab: Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate plasmatică și relația sa cu nivelurile de citokine la copiii cu diabet zaharat de tip 1 nou diagnosticat și cetoacidoză, *Clin Biochem* 45 (16 – 17): 1383 – 1388, 2012.
139. Snell-Bergeon JK, West NA, Mayer-Davis EJ, et al: Markerii inflamatori sunt crescuti la tinerii cu diabet de tip 1: studiul SEARCH Case-Control, *J Clin Endocrinol Metab* 95(6):2868 – 2876, 2010.
140. Wadwa RP, Kinney GL, Ogden L și colab.: Receptorul solubil de interleukin-2 ca marker pentru progresia calcificării arterei coronare în diabetul de tip 1, *Int J Biochem Cell Biol* 38 (5 – 6): 996 – 1003, 2006.
141. Cipollone F, Chiarelli F, Davi G și colab: Ligandul CD40 solubil îmbunătățit contribuie la disfuncția celulelor endoteliale in vitro și la activarea monocitelor la pacienții cu diabet zaharat: efectul controlului metabolic îmbunătățit, *Diabetologia* 48(6):1216 – 1224, 2005.
142. Alman AC, Kinney GL, Tracy RP și colab: Asocierea prospectivă între markerii inflamatori și progresia calcificării arterei coronare la adulții cu și fără diabet de tip 1, *Diabetes Care*, 2013.
143. Gottumukkala RV, Lv H, Cornivelli L și colab.: Infarctul miocardic declanșează autoimunitatea cardiacă cronică în diabetul de tip 1, *Sci Transl Med* 4(138):138ra80, 2012.
144. Eckel RH, Eisenbarth GS: Diabetul autoimun inflamează inima, *Sci Transl Med* 4(138): 138fs18, 2012.
145. Polak JF, Backlund JY, Cleary PA și colab.: Progresia grosimii intima-media a arterei carotide pe parcursul a 12 ani în studiul Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC), *Diabetes* 60(2):607 – 613, 2011.
146. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH și colab.: Neuropatia autonomă cardiovasculară, colesterolul HDL și fumatul se corelează cu markerii de rigiditate arterială determinați 18 ani mai târziu în diabetul de tip 1, *Diabetes Care* 33(3):652 – 657, 2010.
147. Reynolds K, Liese AD, Anderson AM și colab: Prevalența consumului de tutun și asocierea dintre factorii de risc cardiometabolici și fumatul de țigară la tineri cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2, *J Pediatr* 158(4):594 – 601, 2011.
148. Schwab KO, Doerfer J, Hallermann K, et al: Marked smoking-associated increase of cardiovas cular risk in childhood type 1 diabet, *Int J Adolesc Med Health* 20(3):285 – 292, 2008.
149. Eliasson B: Fumatul de țigări și diabetul, *Prog Cardiovasc Dis* 45(5):405 – 413, 2003.
150. Rezumat al celui de-al treilea raport al Grupului de experți al Programului Național de Educație pentru Colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulți (panoul de tratament pentru adulți III), *JAMA* 285(19):2486 – 2497, 2001.
151. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R și colab.: grăsimi dietetice reduse sau modificate pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, *Cochrane Database Syst Rev* 5:2012, CD002137.
152. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M și colab.: Efectele dietelor sărace în carbohidrați versus dietele sărace în grăsimi asupra pierderii în greutate și a factorilor de risc cardiovascular: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *Arch Intern Med* 166(3):285 – 293, 2006.
153. Albu JB, Heilbronn LK, Kelley DE și colab.: Modificări metabolice după o dietă de 1 an și intervenție la exerciții fizice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabet* 59(3):627 – 633, 2010.
154. Snell-Bergeon JK, Chartier-Logan C, Maahs DM și colab.: Adulții cu diabet zaharat de tip 1 consumă o dietă aterogenă bogată în grăsimi care este asociată cu calciul arterei coronare, *Diabetologia* 52(5):801 – 809, 2009.
155. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, et al: Dietary intake among youth with diabet: the SEARCH for Diabetes in Youth Study, *JAm Diet Assoc* 106(5):689 – 697, 2006.
156. Overby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C și colab.: Influența aportului alimentar și a modelului de masă asupra controlului glicemiei la copii și adolescenți care utilizează tratament intensiv cu insulină, *Diabetologia* 50(10):2044 – 2051, 2007.
157. West NA, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, et al: Factori de risc cardiovascular în rândul tinerilor cu și fără diabet de tip 2: diferențe și mecanisme posibile, *Diabetes Care* 32(1):175 – 180, 2009.
158. Helgeson VS, Viccaro L, Becker D și colab.: Dieta adolescenților cu și fără diabet: schimbul de bomboane cu chipsuri de cartofi? *Diabetes Care* 29(5):982 – 987, 2006.
159. Nansel TR, Haynie DL, Lipsky LM și colab.: Indicatorii multipli ai calității slabe a dietei la copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1 sunt asociați cu un percentil al indicelui de masă corporală mai mare, dar nu cu controlul glicemic, *J Acad Nutr Diet* 112(11):1728 – 1735, 2012.
160. Referința ștearsă în dovezi.
161. Liese AD, Bortsov A, Gunther AL, et al: Asocierea dietei DASH cu factorii de risc cardiovascular la tineri cu diabet zaharat: studiul SEARCH for Diabetes in Youth, *Circulation* 123 (13):1410 – 1417, 2011.
162. Bortsov AV, Liese AD, Bell RA, et al: Consumul de băuturi îndulcite cu zahăr și dietetice este asociat cu profilul factorului de risc cardiovascular la tinerii cu diabet zaharat de tip 1, *Acta Diabetol* 48(4):275 – 282, 2011.
163. Maahs DM, Higgins J: Numărarea carbohidraților este suficient? Spre perfecțiune sau complexitate nedorită? *Diabetes Technol Ther* 14(1):3 – 5, 2012.
164. Wolpert HA, Takov-Castillo A, Smith SA și colab.: Grăsimea alimentară crește acut concentrațiile de glucoză și cerințele de insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 1: implicații pentru calculul dozei în bolus pe bază de carbohidrați și managementul intensiv al diabetului, *Diabetes Care*, 2012.
165. Lobelo F, Liese AD, Liu J, și colab: Activitatea fizică și utilizarea media electronică în SEARCH for diabet in youth case-control study, *Pediatrie* 125(6):e1364 – e1371, 2010.
166. Lukacs A, Mayer K, Juhasz E, et al: Reduced physical fitness in children and adolescents with type 1 diabet, *Pediatr Diabetes* 13(5):432 – 437, 2012.
167. Williams BK, Guelfi KJ, Jones TW, și colab: Lower cardiorespiratory fitness in children with Type 1 diabet, *Diabet Med* 28(8):1005 – 1007, 2011.
168. Bishop FK, Maahs DM, Snell-Bergeon JK, et al: Factorii de risc pentru stilul de viață pentru ateroscleroză la adulții cu diabet de tip 1, *Diab Vasc Dis Res* 6(4):269 – 275, 2009.
169. LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, et al: Pittsburgh Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Morbidity and Mortality Study: physical activity and diabetic complications, *Pediatrics* 78:1027 – 1033, 1986.
170. O ' Donnell CJ, Nabel EG: Genomica cardiovasculară, medicină personalizată și Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui: partea I: începutul unei ere, *Circ Cardiovasc Genet* 1 (1):51 – 57, 2008.
171. Earle K, Walker J, Hill C și colab.: Gruparea familială a bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet și nefropatie dependente de insulină, *N Engl J Med* 326(10):673 – 677, 1992.
172. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP și colab.: Istoricul parental de diabet este asociat cu factori de risc cardiovascular crescuti, *Arterioscleroza* 9:928 – 933, 1989.
173. Orchard TJ, Costacou T: Când sunt pacienții cu diabet de tip 1 expuși riscului de boli cardiovasculare? *Curr Diab Rep* 10(1):48 – 54, 2010.
174. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ și colab: Asocierea dintre antecedentele familiale de diabet de tip 2 și boala coronariană într-o populație cu diabet de tip 1, *Diabetes Care* 21(4): 610 – 614, 1998.
175. Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR și colab.: Efectul diabetului zaharat de tip 1 asupra diferenței de gen în calcificarea arterei coronare, *J Am Coll Cardiol* 36(7):2160 – 2167, 2000.
176. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D și colab.: Boala arterei coronare în IDDM. Diferențele de gen în factorii de risc, dar nu de risc, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16(6):720 – 726, 1996.
177. Maahs DM, Hokanson JE, Wang H, et al: Distribuția colesterolului subfracției de lipoproteine este proaterogenă la femeile cu diabet zaharat de tip 1 și rezistență la insulină, *Diabet* 59 (7): 1771 – 1779, 2010.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

12 Efectul intervențiilor stilului de viață asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet

Barry A. Franklin, Wendy M. Miller și Tracy R. Juliao

MANAGEMENTUL GREUTĂȚII ȘI BILANT ENERGETIC, 140
Aport alimentar și cardiometabolic Risc, 142
Renunțarea la fumat, 142
EXERCIȚIUL ȘI ACTIVITATEA FIZICĂ ÎN PREVENȚIA ȘI TRATAMENTUL DIABETULUI DE TIP 2, 143
Mersul pe jos: „ Exercitul este medicină ” pentru Pacienții cu diabet, 144
Efectele cardioprotectoare ale regulatelor Exercita, 144
ACTIVITATE FIZICĂ, EXERCIȚIUNI PROGRAMARE, ȘI PRESCRIPȚIE, 144
Tip de exercițiu, 144
Exercițiul structurat Sesiune: Considerații speciale pentru cei care fac sport cu Diabet, 148
INTERVENȚII PSIHOSOCIALE PENTRU A SPRINI STILUL DE VIAȚĂ SCHIMBA, 148
Pregătirea pentru schimbare, 148
Interviu motivațional, 150
Minte-corp bazat pe dovezi Terapii, 152
REZUMAT, 152
REFERINȚE, 153

În Statele Unite, prevalența colesterolului ridicat, a hipertensiunii arteriale și a fumatului împreună cu decesele cardiovasculare ajustate în funcție de vârstă a scăzut în ultimele decenii. [1] Pe de altă parte, prevalența diabetului zaharat a crescut constant, în mare parte din cauza unei epidemii de obezitate și adipozitate și a stilului nostru de viață din ce în ce mai inactiv (vezi și capitolele 1 și 5). [2] Aceste tendințe vor atenua probabil reducerile suplimentare ale mortalității cardiovasculare și chiar vor inversa scăderea incidenței bolilor cardiovasculare (BCV). [3]

Folosind 2010 ca punct de referință, costurile directe și indirecte estimate ale BCV se așteaptă să se tripleze până în anul 2030, ceea ce face din aceasta o problemă medicală și societală critică. [4,5] Aceste proiecții încurajatoare și alte date recente [6,7] sugerează că sunt necesare strategii preventive eficiente dacă dorim să limităm povara tot mai mare a BCV (vezi și capitolele 5 și 6). Modelul actual de îngrijire a sănătății bazat pe reactiv, în care pacienții sunt văzuți atunci când se îmbolnăvesc, de obicei în timpul vizitelor în ambulatoriu sau al spitalizării, adesea nu reușește să îmbunătățească în mod proactiv sănătatea, deoarece atât de multe rezultate în materie de sănătate sunt explicate de comportamentele individuale și de alegerile pe care le fac oamenii în fiecare zi. [6,8]

Din păcate, mulți pacienți, precum și indivizi din comunitatea medicală continuă să se bazeze pe coronare costisitoare proceduri de revascularizare și/sau medicamente cardioprotectoare ca strategie de primă linie pentru a stabiliza sau a modifica în mod favorabil factorii de risc stabiliți și evoluția bolii coronariene (CHD). Cu toate acestea, aceste terapii nu abordează rădăcina problemei, adică cei mai proximali factori de risc pentru CHD, inclusiv practicile alimentare necorespunzătoare, inactivitatea fizică și fumatul, așa cum se arată în Figura 12-1 . [3] Obiceiurile de viață nesănătoase influențează puternic nu numai factorii de risc convenționali (de exemplu, tensiunea arterială, nivelurile de lipide și lipoproteine, homeostazia glucoză-insulină), ci și factori de risc noi sau emergenti, cum ar fi funcția endotelială, inflamația (de exemplu, proteina C reactivă), tromboza și coagularea, aritmiile și alți factori de stres psihosocial (de exemplu, [3] modulatori ai bolii). chiar și în rândul utilizatorilor de medicamente hipolipemiante și antihipertensive. [9] În mod colectiv, aceste date sugerează că este timpul să ne schimbăm accentul de la managementul bolilor la prevenirea bolilor, concentrându-ne pe cauzele fundamentale ale BCV prin reproiectarea prevenirii în sistemul de sănătate din SUA. [7]

Acest capitol subliniază rolul intervențiilor stilului de viață în prevenirea și tratamentul BCV la pacienții cu diabet zaharat, cu referire specifică la gestionarea greutății și echilibrul energetic, aportul alimentar și riscul cardiometabolic, renunțarea la fumat, exercițiile fizice și activitatea fizică, fitnessul cardiorespirator și psihosocialul bazat pe cercetare.

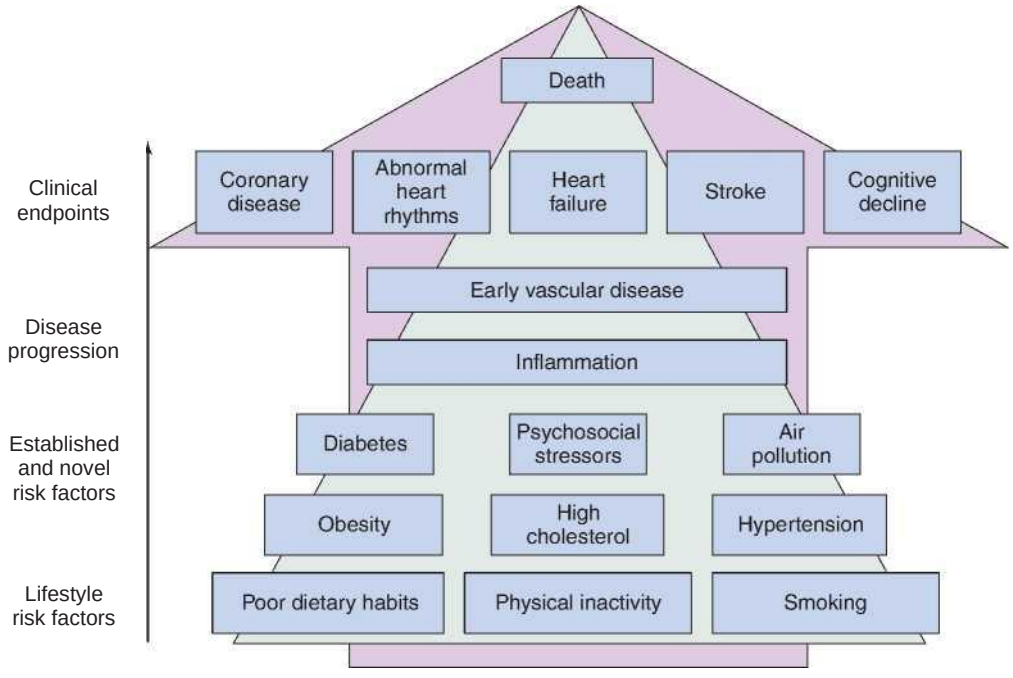


FIGURE 12-1 Unhealthy lifestyle habits lead to coronary risk factors, the progression of cardiovascular disease, and ultimately adverse outcomes or clinical endpoints. Thus the first-line strategy to prevent coronary heart disease (or recurrent cardiac events) is to favorably modify poor lifestyle habits or practices, including suboptimal dietary habits, physical inactivity, and cigarette smoking. *(Modified from Mozaffarian D and colleagues.[3])*

intervenții (de exemplu, pregătirea pentru schimbări, interviuri motivaționale, strategii de consiliere) pentru a sprijini - schimbarea stilului de viață cardioprotector în acest subgrup de pacienți cu risc (vezi și Capitolul 5).

MANAGEMENTUL GREUTĂȚII ȘI ECHILIBRUL ENERGETIC

Obezitatea este un factor de risc independent pentru hipertensiune arterială, dis lipidemie și BCV, crescând riscul de evenimente cardiovasculare și mortalitate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. [10 - 12] Distribuția grăsimii corporale joacă, de asemenea, un rol în riscul cardiometabolic; indivizii cu adipozitate centrală, așa cum se evidențiază prin măsurarea crescută a taliei sau forma corpului „măr", prezintă un risc mai mare. [13] Circumferința ridicată a taliei este definită ca fiind mai mare de 100 cm (40 inchi) pentru bărbații din America de Nord și mai mare de 88 cm (35 inchi) pentru femeile din America de Nord. [14] Punctele de reducere propuse de Federația de Diabet pentru alte zone geografice și țări sunt oarecum mai mici. [15] Majoritatea persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 sunt supraponderale sau obezi și/sau au circumferința taliei ridicată. Prin urmare, scăderea în greutate este de obicei indicată pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Măsurarea taliei crescute este un marker surogat pentru adipozitatea viscerală, care este țesutul adipos din cavitatea peritoneală care înconjoară organele intra-abdominale. Adipozitatea viscerală este activă din punct de vedere metabolic, secretând o serie de factori asemănători citokinelor, denumiți adipokine. Adipokinele promovează inflamația și o stare protrombotică și sunt asociate cu dezvoltarea dislipidemiei aterogene (hipertrigliceridemie, nivel scăzut de lipoproteine cu densitate mare [HDL] colesterol [HDL-C] și o subfracție crescută de lipoproteine mici, dense cu densitate joasă [LDL]), colesterol [LDL] și rezistență la presiunea LDL, nivel crescut la presiunea LDL. [16] Inflamație, măsurată prin nivelul seric de proteină C reactivă de înaltă sensibilitate, este, de asemenea, asociat cu diabetul de tip 2 și BCV. [17] Reducerea modestă a greutății cu 5% din greutatea corporală totală la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 este asociată cu scăderea adipozității viscerale și îmbunătățirea concentrațiilor serice de lipide, acțiunea insulinei și a glicemiei a jeun, precum și scăderea tensiunii arteriale, markerii serici ai inflamației și nevoia de medicamente pentru diabet. [18] La unii pacienți, pierderea substanțială în greutate poate duce la rezolvarea clinică a diabetului de tip 2 (vezi și capitolele 2 , 9 și 10). [19]

Pierderea în greutate apare atunci când aportul de energie este mai mic decât consumul de energie. Un deficit energetic de 500 până la 1000 kcal/zi (3500 până la 7000 kcal/săptămână) duce de obicei la o pierdere în greutate de 1 până la 2 lb/săptămână. Rata pierderii în greutate poate varia, totuși , în funcție de factori genetici, vârstă, agitație, cantitatea de masă corporală slabă și activitatea fizică obișnuită. Persoanele mai în vârstă tind să piardă în greutate mai lent decât persoanele mai tinere, deoarece rata metabolică scade cu aproximativ 2% în fiecare deceniu. [20] O masă corporală mai mare este asociată cu o cheltuială mai mare de energie și, prin urmare, cu o rată mai mare de pierdere în greutate. Majoritatea adulților supraponderali sau obezi vor pierde în greutate dacă respectă o dietă de 1000 până la 1200 kcal/zi pentru femei sau 1200 până la 1600 kcal/zi pentru bărbați. [14] O abordare alternativă pentru determinarea conținutului de calorii prescris se bazează pe greutatea corporală totală actuală și este împărțită în cinci categorii de greutate (Tabelul 12-1). [21]

Anchetatorii au încercat să definească compoziția macronutrienților dietetici care este optimă pentru reducerea în greutate, îmbunătățirea factorilor de risc cardiometabolici și menținerea greutății pe termen lung la persoanele supraponderale și obeze, precum și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (vezi, de asemenea, Capitolul 5). În general, se pare că

III

dietele cu conținut scăzut de carbohidrați (< 40% din caloriile totale) pot duce la o pierdere mai mare în greutate pe termen scurt, o îmbunătățire a hipertrigliceridemiei și, posibil, o îmbunătățire a rezistenței la insulină și a hemoglobinei glicozilate, dar gradul de pierdere în greutate și îmbunătățirea cardiometabolică.

TABELUL 12-1 Determinarea conținutului de calorii prescris

CONținutul de calorii prescris (KCAL/ZI)	GREUTATEA CORPORALĂ TOTALĂ ACTUALĂ (LIBRE)
1000 – 1200	150 – 199
1200 – 1500	200 – 249
1500 – 1800	250 – 299
1800 – 2000	300 – 349
2000	300 sau mai mare

Factorii de risc sunt similari cu cei observați cu dietele sărace în grăsimi sau bogate în proteine la 1 până la 2 ani. [22] De remarcat, totuși, este faptul că mulți participanți întâmpină dificultăți în menținerea compoziției de macronutrienți a dietei lor atribuite după 6 până la 12 luni, astfel încât impactul real al aportului alimentar diferit de compoziție de macronutrienți pe termen lung nu este cunoscut. Este probabil ca compoziția optimă de mac ronutrienți să varieze de la diferiți indivizi în ceea ce privește complianța pe termen lung. Prin urmare, îndrumarea alimentară ar trebui să fie individualizată în funcție de stilul de viață, preferințele și cultura pacientului . Potrivit Declarației de poziție din 2013 a Asociației Americane de Diabet (ADA), [23] amestecul de carbohidrati, proteine și grăsimi poate fi ajustat pentru a îndeplini obiectivele abolice îndeplinite și preferințele individuale ale persoanei cu diabet.

ADA, Societatea pentru Obezitate și Societatea Americană pentru Nutriție recomandă un deficit de 500 până la 1000 kcal/zi printr-o dietă care îndeplinește liniile directoare pentru reducerea riscului de comorbidități cu obezitatea. [18] Mai exact, aceste organizații recomandă ca conținutul de macronutrienți din dietă și calitatea nutrițională să se bazeze pe liniile directoare din ADA, [24.] Asociația Americană a Inimii (AHA), [25] și Programul Național de Educație pentru Colesterol – Grupul de tratament pentru adulți (Caseta 12-1). [26] Acestea sunt intervenții alimentare bazate pe dovezi care s-au dovedit că îmbunătățesc factorii de risc cardiovascular selectați, inclusiv hipertensiunea arterială și nivelul de colesterol LDL și, prin urmare, sunt adecvate pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Conform Declarației de poziție ADA din 2013, [23] Persoanele care au pre- diabet sau diabet ar trebui să primească terapie nutrițională medicală individualizată (MNT) după cum este necesar pentru a atinge obiectivele de tratament, de preferință furnizată de un dietetician înregistrat familiarizat cu componentele diabetului MNT. Declarația ADA recunoaște că, pentru pierderea în greutate, dietele cu conținut scăzut de carbohidrați, cu conținut scăzut de grăsimi, cu restricții calorice sau mediteraneene pot fi eficiente în

CASETA 12-1 Ghiduri dietetice asociate cu reducerea riscului cardiovascular

Mănâncă o varietate de fructe, legume, cereale integrale, leguminoase și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi sau fără grăsimi.
- Alegeți carne slabă și carne de pasăre fără piele și pregătiți-le fără adaos de grăsimi saturate și trans.
- Consumați două sau mai multe porții de pește pe săptămână (cu excepția fileurilor de pește prăjite comercial).
- Limitați grăsimile saturate la mai puțin de 7% din totalul caloriilor.
- Minimizați aportul de grăsimi *trans* limitând foarte mult alimentele care conțin ulei vegetal parțial hidrogenat.
- Limitați aportul alimentar de colesterol la mai puțin de 200 mg/zi.
- Consumați 20 până la 30 g de fibre zilnic.
- Limitați foarte mult alimentele și băuturile cu zaharuri adăugate.
- Alegeți și pregătiți alimente cu puțină sau fără sare. Limitați aportul de sodiu la 2300 mg/zi sau mai puțin, conform ghidurilor ADA (sau mai puțin de 1500 mg/zi conform ghidurilor AHA).
- Limitați consumul de alcool la < două băuturi pe zi pentru bărbați și < o băutură pe zi pentru femei.

Date de la ADA, [24] AHA, [25] și Grupul de experți pentru Programul național de educație pentru colesterol. [26]

pe termen scurt (până la 2 ani). Cu toate acestea, pentru pacienții cu diete sărace în carbohidrați, se recomandă monitorizarea profilului lipidic, a funcției renale și a aportului de proteine (pentru cei cu nefropatie) și ajustarea farmacoterapiei hipoglicemiante după cum este necesar.

Înlocuitorii de masă preambalați sub formă de shake-uri lichide, batoane și antreuri sunt un instrument util pentru a simplifica o dietă prescrisă și pentru a minimiza erorile cu controlul porțiilor și alegerile alimentare cu densitate calorică ridicată. Dietele de înlocuire a mesei pot îmbunătăți pierderea în greutate, pot îmbunătăți factorii de risc cardiovascular și au demonstrat o pierdere durabilă în greutate pentru perioade de 4 până la 5 ani. [27 - 32] O dietă de slăbire pentru înlocuirea mesei constă de obicei în înlocuirea a două mese alimentare și două gustări cu patru shake-uri sau batoane de aproximativ 110 până la 200 kcal, plus o masă alimentară constând din proteine slabe, legume cu conținut scăzut de amidon , o porție de fructe și o porție de amidon. Aportul caloric total zilnic variază adesea între 900 și 1300 kcal/zi. Pentru menținerea greutății, persoanele au de obicei două mese alimentare și înlocuiesc o a treia masă și una până la două gustări pe zi cu un shake și/sau batoane. Într-un studiu pe 119 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, utilizarea înlocuitorilor de masă preambalate, în comparație cu dieta de îngrijire obișnuită echivalentă în calorii, a dus la o scădere în greutate mai mare (— 3,0 ± 5,4 kg față de — 1,0 ± 3,8 kg), un control glicemic îmbunătățit cu un nivel mai scăzut al hemoglobinei A1c (HbA1) și o calitate mai bună a vieții, o calitate mai bună a vieții recomandari dupa 1 an. [27] Un alt studiu a constatat că utilizarea înlocuitorilor de masă lichide timp de 12 săptămâni la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a dus la pierderi semnificativ mai mari în greutate și reduceri ale glicemiei a jeun, comparativ cu o dietă convențională cu același obiectiv caloric. [33]

Odată cu prescrierea unei diete de înlocuire a mesei, trebuie avut grijă să scădeți sau să întrerupeți medicamentele care pot duce la hipoglicemie semnificativă, cum ar fi sulfoniluree, secretori de insulină și insulină. Ajustările necesare ale medicamentelor se bazează pe controlul glicemic curent al pacientului, conținutul de carbohidrați din dietă prescris și rata anticipată de pierdere în greutate bazată pe deficitul caloric. Pacienții trebuie să monitorizeze glicemia în mod programat, iar evaluarea pentru ajustări suplimentare ale medicamentelor trebuie efectuată zilnic sau săptămânal în primele 3 până la 4 săptămâni de dietă și apoi la intervale de 2 până la 4 săptămâni în timpul pierderii în greutate.

Recent, studiul Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) [34] a examinat dacă morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 au fost reduse printr-o intervenție intensivă a stilului de viață care vizează obținerea și menținerea unei pierderi de cel puțin 10% a greutății corporale pe parcursul a 4 ani. Acest studiu controlat randomizat amplu de 5145 de participanți a inclus exerciții de intensitate moderată cu un obiectiv de 200 min/săptămână, o dietă sănătoasă care a inclus alimente controlate în porții și modificarea comportamentului, comparativ cu un grup de control de îngrijire obișnuită (suport pentru diabet și educație). Rezultatul principal a fost un compus de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare pentru angina pectorală timp de până la 13,5 ani. Rezultatele la un an au arătat o pierdere în greutate medie de 8,6%, o reducere semnificativă a hemoglobinei glicozilate și o reducere a mai multor factori de risc cardiovascular în grupul de intervenție. Alte beneficii importante pentru sănătate au inclus îmbunătățirea apneei obstructive în somn, reducerea medicamentelor pentru diabet, menținerea mobilității fizice și îmbunătățirea calității vieții. Cu toate acestea, în ciuda acestor numeroase îmbunătățiri ale sănătății, intervenția intensivă a stilului de viață nu a redus rata evenimentelor cardiovasculare și studiul a fost oprit devreme.

Aportul alimentar și riscul cardiometabolic Obiectivele ADA MNT includ atingerea și menținerea nivelurilor de glucoză din sânge în intervalul normal sau cât mai aproape de normal în condiții de siguranță, un profil lipidic și lipoproteic care reduce riscul de BCV și nivelurile tensiunii arteriale în intervalul normal sau cât mai aproape de normal posibil. [24] În diabetul de tip 2, există dovezi că tratamentul mai intensiv al glicemiei, în special în diabetul nou diagnosticat, poate reduce evenimentele BCV pe termen lung. Scopul hemoglobinei glicozilate conform ghidurilor ADA este sub 7,0%, dar ar trebui individualizat pe baza unor factori precum vârsta și speranța de viață, condițiile comorbide și neconștientizarea hipoglicemiei. S-a demonstrat că MNT reduce nivelul hemoglobinei glicozilate cu 1% până la 2% în diabetul de tip 2, în funcție de durata diabetului. [35,36] S-a demonstrat că scăderea LDL-C la o țintă de mai puțin de 100 mg/dL scade riscul cardiovascular în diabetul de tip 2; iar pentru persoanele cu risc ridicat cu BCV evidentă, se recomandă un obiectiv de LDL-C sub 70 mg/dL. [37] Există, de asemenea, dovezi că scăderea tensiunii arteriale sub 140 mm Hg sistolică și sub 80 mm Hg diastolică la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 reduce evenimentele cardiovasculare. [38,39] În consecință, ghidurile ADA recomandă o țintă a tensiunii arteriale sistolice sub 140 mm Hg și o țintă a tensiunii arteriale diastolice sub 80 mm Hg.

Aportul alimentar de carbohidrați este determinantul major al nivelului de glucoză din sânge postprandial, care, la rândul său, are un impact semnificativ asupra controlului general al diabetului zaharat și asupra nivelului hemoglobinei glicozilate. Prin urmare, impactul aportului de carbohidrați asupra glicemiei în ceea ce privește cantitatea de carbohidrați, tipul, indicele glicemic și încărcarea glicemică a fost în centrul mai multor investigații. Indicele glicemic este o măsură care compară răspunsurile postprandiale ale glucozei din sânge cu cantități constante de diferite alimente care conțin carbohidrați. [40] Sarcina glicemică se calculează prin înmulțirea indicelui glicemic al alimentelor cu cantitatea de carbohidrați. Fibrele, lactoza, fructoza și grăsimile tind să scadă indicele glicemic. Exemple de alimente cu carbohidrați cu un indice glicemic mai mic includ ovăz, orz, bulgur, linte, mere, portocale, lapte și iaurt. Alimentele cu indice glicemic ridicat includ produse precum pâinea albă, majoritatea orezului alb, cartofii, covrigeii, fulgii de porumb și cerealele extrudate pentru micul dejun. O meta-analiză a efectelor dietelor cu indice glicemic scăzut asupra controlului zahărului din sânge a găsit o reducere cu 0,4% a hemoglobinei glicozilate în comparație cu dietele cu indice glicemic ridicat. [41] Pe lângă beneficiul modest al dietelor cu indice glicemic scăzut asupra hemoglobinei glicosilate, multe alimente cu indice glicemic scăzut au o calitate nutrițională mai ridicată în ceea ce privește fibrele, vitaminele și mineralele. ADA recomandă o dietă care include carbohidrați din fructe, legume, cereale integrale, leguminoase și lapte cu conținut scăzut de grăsimi, care sunt alimente cu indice glicemic scăzut.

Cantitatea totală de carbohidrați dintr-o masă afectează, de asemenea, nivelul de glucoză postprandial. Doza zilnică recomandată pentru aportul de carbohidrați este de 130 g/zi, care este necesarul minim mediu. [42] Nu există studii mari randomizate pe termen lung care să evalueze rezultatele dietelor sărace în carbohidrați, în special la persoanele cu diabet. Un studiu mic de pierdere în greutate a raportat o îmbunătățire a glicemiei a jeun în rândul unui subgrup cu diabet zaharat după 1 an cu o dietă mai scăzută în carbohidrați (120 g/zi) în comparație cu o dietă cu mai multe carbohidrați (230 g/zi), dar nicio modificare semnificativă a hemoglobinei glicozilate. [43] Din cauza lipsei de date pe termen lung privind siguranța dietelor sărace în carbohidrați la pacienții cu diabet zaharat, precum și a dovezilor minime de beneficiu, este a recomandat clinicienilor să se concentreze mai degrabă pe calitatea nutrițională a carbohidraților decât pe cantitatea de carbohidrați . Prin urmare, se preferă consilierea pacienților diabetici să consume majoritatea sau toți carbohidrații din fructe, legume, cereale integrale, leguminoase și lapte cu conținut scăzut de grăsimi.

Strategiile dietetice asociate cu reducerea tensiunii arteriale la persoanele cu diabet includ dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) și moderarea aportului de alcool. Dieta DASH este bogată în fructe și legume, moderată în produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi și săracă în proteine animale și include un aport substanțial de proteine vegetale din leguminoase și nuci. Această dietă, care este promovată de Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui pentru prevenirea și tratarea hipertensiunii arteriale, reduce substanțial atât tensiunea arterială sistolică, cât și cea diastolică. [44] Restricția suplimentară de sodiu în combinație cu DASH are ca rezultat o scădere și mai mare a tensiunii arteriale. [45] ADA recomandă o dietă cu conținut scăzut de sodiu (de exemplu, 2300 mg/zi) pentru persoanele normotensive și hipertensive cu diabet. S-a demonstrat, de asemenea, că dieta DASH reduce LDL-C. [46] Un mare studiu de cohortă prospectiv din cadrul Nurses' Health Study a constatat că aderarea la dieta în stil DASH a fost asociată cu un risc mai scăzut de CHD și accident vascular cerebral în rândul femeilor de vârstă mijlocie pe parcursul a 24 de ani de urmărire. [47]

Consumul excesiv de alcool cronic este asociat cu un risc crescut de hipertensiune arterială, în timp ce consumul de alcool ușor până la moderat este asociat cu scăderea tensiunii arteriale. [38] Prin urmare, se recomandă ca adulții cu diabet zaharat care aleg să consume alcool să limiteze consumul la o cantitate moderată, definită ca 1 băutură sau mai puțin pe zi pentru femei și 2 băuturi sau mai puțin pe zi pentru bărbați, ideal în timpul meselor.

Constatările din studiile ample privind aportul de grăsimi alimentare și rezultatele cardiovasculare la persoanele cu diabet nu sunt disponibile. Deoarece pacienții cu diabet au un risc cardiovascular similar cu cei cu BCV preexistente, se recomandă aceleași obiective alimentare. Acestea includ limitarea aportului de grăsimi saturate la mai puțin de 7% din caloriile totale, minimizarea acizilor grași *trans* și limitarea aportului de colesterol la mai puțin de 200 mg pe zi. Acizii grași saturați și *trans* sunt principalii determinanți alimentari ai LDL-C, iar reducerea aportului alimentar al acestor grăsimi s-a dovedit că scade colesterolul total plasmatic și LDL-C. Acizii grași polinesaturați n-3 din dietă par să aibă efecte benefice asupra concentrațiilor lipidelor plasmatice, scăzând trigliceridele plasmatice la persoanele cu hipertrigliceridemie și diabet de tip 2. Atât peștele, cât și suplimentele cu ulei de pește conțin acizi grași polinesaturați n-3, iar consumul din oricare sursă poate reduce rezultatele negative ale bolii cardiovasculare. [48] Alte analize recente, totuși, nu au raportat niciun beneficiu cardioprotector suplimentar de la suplimentarea cu acizi grași omega-3. [49,50] Ghidul ADA recomandă două sau mai multe porții de pește pe săptămână (cu excepția fileurilor de pește prăjite comercial).

Renunțarea la fumat

Fumatul este un factor de risc independent pentru mortalitatea de orice cauză la pacienții cu diabet zaharat, în principal din cauza BCV. [51] Există, de asemenea, un risc mai mare de accident vascular cerebral la pacienții diabetici care fumează, comparativ cu cei care nu fumează. [52] Studiul de sănătate a asistentelor a

constatat că există un risc relativ mai mare de BCV în rândul femeilor care fumează un număr mai mare de țigări pe zi, precum și un risc relativ crescut în funcție de pachetul de ani. [53] Cu toate acestea, acest studiu a mai constatat că renunțarea la fumat timp de 10 sau mai mulți ani a eliminat practic riscul de mortalitate în exces.

Fumatul este asociat cu factori de risc cardiovascular, inclusiv niveluri crescute ale colesterolului total și LDL-C, niveluri scăzute de HDL-C și rezistență la insulină. [54] În plus, fumatul este asociat cu un control glicemic mai slab. [55, 56] La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, fumătorii au niveluri mai mari de molecule de adeziune intracelulară-1, care este un marker al disfuncției endoteliale, în comparație cu nefumătorii. [57]

Având în vedere riscul cardiovascular foarte crescut asociat cu fumatul la cei cu diabet zaharat, precum și aproape eliminarea riscului crescut la 10 ani după renunțarea la fumat, renunțarea la fumat este o țintă importantă de schimbare a stilului de viață pentru reducerea riscului cardiovascular la persoanele cu diabet. ADA recomandă includerea consilierii pentru renunțarea la fumat și a altor forme de tratament ca componente de rutină ale îngrijirii diabetului. [24] O serie de studii randomizate controlate ample demonstrează că chiar și o consiliere scurtă cu privire la renunțarea la fumat, inclusiv utilizarea datelor de renunțare, poate fi eficientă și rentabilă. Pentru pacientul care este motivat să renunțe, terapia farmacologică în plus față de consiliere este mai eficientă decât oricare dintre tratamente în monoterapie. [58] Există, de asemenea, dovezi că programele de renunțare la fumat sunt rentabile și de succes la pacienții cu diabet zaharat. O strategie propusă pentru clinicienii care gestionează fumatul la pacienții diabetici este strategia As [59]:

1. Întrebați fiecare pacient despre consumul de tutun.
2. Consiliați pacientul cu privire la importanța renunțării la fumat la fiecare vizită, într-o manieră scurtă, clară și fără ambiguitate.
3. Evaluați dorința pacientului de a renunța la fumat în următoarele 30 de zile.
4. Asistați pacientul care este interesat să renunțe oferind materiale de auto-ajutorare, stabilind o dată de renunțare, oferind trimitere către un grup de sprijin local și luând în considerare terapia de înlocuire a nicotinei.
5. Aranjați urmărirea cu acei pacienți care sunt gata să renunțe și acordați întărire pozitivă în primul an după încetare.

EXERCIȚIUL ȘI ACTIVITATEA FIZICĂ ÎN PREVENȚIA ȘI TRATAMENTUL DIABETULUI DE TIP 2

Există o cascadă fiziopatologică prin care inactivitatea fizică predispune la un grup de boli cardiometabolice, inclusiv diabetul zaharat de tip 2. Cu un stil de viață din ce în ce mai inactiv, mușchii scheletici își reduc capacitatea de a transforma substraturile nutriționale în adenozin trifosfat. Capacitatea afectată a mușchilor scheletici inactiv de a oxida glucoza și acizii grași este probabil mediată de mai multe mecanisme, inclusiv scăderea concentrației mitocondriale și enzimele oxidative; o capacitate redusă de a elimina glucoza din sânge din cauza mai puține capilare și a scăderii transportului de glucoză; și o capacitate atenuată de a hidroliza trigliceridele din sânge la acizi grași liberi, secundară scăderii activității lipoprotein lipazei. [60] În mod colectiv, aceste perturbări metabolice reduc capacitatea somatică de a arde combustibil, rezultând hiperinsulinemie, rezistență la insulină și hipertrigliceridemie și, în cele din urmă, risc cardiovascular crescut. Pe de altă parte, activitatea fizică regulată moderată până la viguroasă în timpul liber, exercițiile aerobice structurate sau ambele pot deseori inversa aceste sechele adverse. O creștere semnificativă a activității fizice și a consumului zilnic de energie îmbunătățește, de asemenea, acțiunea insulinei în obezitate, cu sau fără o reducere concomitentă a greutății corporale și a depozitelor de grăsime. [61] Acesta este un lucru important (și adesea trecut cu vederea) efect benefic, sugerând că activitatea fizică este la fel de eficientă în prevenirea rezistenței la insulină ca și pierderea în greutate.

Mai multe studii randomizate controlate recente la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au investigat efectele exercițiilor aerobice moderate până la viguroase și ale antrenamentului de rezistență asupra aptitudinii cardiorespiratorii, a factorilor de risc cardiovascular modificabili și a rigidității arteriale, cu referire specifică la modificările greutății corporale și ale depozitelor de grăsime. [62–64] În comparație cu grupul de control și/sau doar consilierea, exercițiul supravegheat a produs - îmbunătățiri semnificative ale fitnessului cardiorespirator, forței superioare și inferioare a corpului, HbA1c, tensiune arterială sistolica și diastolică , colesterol seric total, HDL-C și LDL-C, indice de masă corporală (IMC), circumferința taliei, rezistență la insulină (inflamație hiperactivă), leptina și scorurile de risc pentru CHD, independent de pierderea în greutate corporală. Duratele de efort structurat care depășesc 150 min/săptămână au fost asociate cu scăderi mai mari ale HbA1c decât cele de 150 min/săptămână sau mai puțin (reduceri de 0,89% și, respectiv, 0,36%). [65] Pe de altă parte, elasticitatea arterelor mari, evaluată prin măsurarea vitezei undei pulsului, nu s-a îmbunătățit. [62] O revizuire sistematică și o meta-analiză a literaturii relevante din 1970 până în 2009 a dezvăluit că exercițiile aerobice combinate și antrenamentul de rezistență , precum și exercițiile aerobe singure, au fost legate de scăderi semnificative statistic ale HbA1c, ale nivelurilor de trigliceride, circumferinței taliei și ale tensiunii arteriale sistolice în rândul persoanelor cu diabet de tip 2. [66] În schimb, meta-analiză a găsit puțin sprijin pentru beneficiile antrenamentului de rezistență numai asupra factorilor de risc cardiovascular, inclusiv modificări ale HbA1c sau ale tensiunii arteriale sistolice în repaus, la pacienții cu diabet. Alții, totuși, au raportat că doar antrenamentul de rezistență este asociat cu reduceri ale HbA1c în comparație cu un grup de control de pacienți cu diabet de tip 2. [65]

În comparație cu persoanele supraponderale și obeze, cei cu o greutate normală la momentul diagnosticării diabetului au rate mai mari de mortalitate, chiar și după ajustarea pentru potențialele variabile de confuzie. [67] Deoarece aceste date extind „paradoxul obezității” la pacienții cu diabet, alți potențiali modulatori ai supraviețuirii, inclusiv compoziția corporală, distribuția grăsimilor, activitatea fizică regulată și fitnessul cardiorespirator, dincolo de măsurarea IMC, pot ajuta comunitatea medicală să clarifice relațiile dintre obezitate, morbiditate și mortalitate la adulții cu diabet. [68]

Numeroase investigații și revizuiri sistematice au examinat relațiile dintre activitatea fizică obișnuită, fitnessul cardiorespirator, diabetul, IMC și mortalitatea . Riscul de mortalitate de orice cauză și/sau cardiovasculară este mai mic în rândul persoanelor supraponderale și obeze cu fitness aerobică bună decât la persoanele cu IMC normal și fitness scăzut. [69, 70] Această constatare a fost, de asemenea, raportată într-un studiu al veteranilor afro-americani și caucazieni cu diabet, la care paradoxul obezității a fost observat împreună cu o asociere independentă între capacitatea slabă de efort și mortalitate în cadrul categoriilor IMC. [71] Alții au raportat că niveluri mai ridicate de fitness cardiorespirator sunt asociate cu o reducere substanțială a riscului pentru sănătate pentru un anumit nivel de grăsime viscerală și subcutanată, [72] și că creșterea activității fizice și/sau a aptitudinii cardiorespiratorii este invers asociată cu toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară la persoanele cu diabet. [68, 73–75] În mod colectiv, aceste date și alte rapoarte recente [76, 77] susțin cu tărie rolul exercițiului structurat, al

activității fizice regulate moderate până la viguroase, sau al ambelor, în intervențiile menite să prevină și să trateze diabetul de tip 2, indiferent de IMC al pacientului.

Mersul pe jos: „Exercitul este medicament” pentru pacienții cu diabet

Studiile epidemiologice și studiile clinice au demonstrat în mod constant beneficiile de supraviețuire ale exercițiilor fizice regulate, în special mersul pe jos, în prevenirea și tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi, de asemenea, Capitolul 5). În studiile epidemiologice, mersul pe jos rapid timp de cel puțin 30 de minute/zi a fost asociat cu o reducere cu 30% până la 40% a riscului de a dezvolta diabet de tip 2 la femei. [78] Două studii clinice au demonstrat că mersul pe jos regulat sau alte exerciții fizice moderate, în combinație cu modificări ale dietei și pierderi modeste în greutate au dus la o reducere cu 58% a dezvoltării diabetului zaharat la pacienții cu greutate excesivă și cu glicemia a jeun afectată, în comparație cu grupurile de control obișnuite. [79] , [80] În Programul de prevenire a diabetului, terapia medicamentoasă cu metformină a redus riscul cu doar 31%.

Într-un eșantion reprezentativ la nivel național (n = 2896) de americani cu diabet cu vârsta de 18 ani sau peste, mersul regulat pe jos a fost asociat cu reduceri semnificative ale mortalității cardiovasculare și de toate cauzele, până la 39% și 54% pentru mersul pe jos de cel puțin 2 ore/săptămână și, respectiv, 3 până la 4 ore/săptămână. [81] Asocierea inversă menținută în analizele multivariabile după ce au fost controlate potențialele variabile confundatoare (de exemplu, factori de risc, IMC, afecțiuni comorbide). Mersul pe jos la niveluri de intensitate moderată a fost asociat cu cea mai mare reducere a ratelor mortalității. Autorii au concluzionat că „1 deces pe an poate fi prevenit la fiecare 61 de oameni care ar putea fi convinși să meargă cel puțin 2 ore [pe] săptămână”. Aceste constatări sunt în concordanță cu studiile anterioare efectuate în rândul populațiilor mai tinere și mai sănătoase cu diabet. În Studiul de Sănătate al Asistentelor, în care au fost eliminate pacienții cu BCV și cancer , nivelurile moderate și viguroase de activitate fizică au fost asociate cu rate reduse ale evenimentelor cardiovasculare generale în rândul femeilor diabetice cu vârsta cuprinsă între 30 și 55 de ani. [82] În mod similar, Studiul Longitudinal al Centrului de Aerobic a raportat că bărbații cu diabet zaharat de tip 2, care aveau un nivel scăzut de fitness și erau inactivi fizic, au avut rate de mortalitate mai mari în timpul urmăririi decât omologii lor care erau activi și în formă. [73] Implicațiile clinice și de sănătate publică ale acestor date sunt enorme, deoarece beneficiile de supraviețuire ale exercițiilor de intensitate moderată până la viguroasă, adesea obținute doar prin mersul rapid, pot fi chiar mai mari decât cele obținute prin - terapiile farmacologice contemporane pentru gestionarea diabetului. [83]

Efectele cardioprotectoare ale exercițiului regulat

Două meta-analize [84] , [85] au arătat acum că participarea regulată la exerciții fizice poate scădea riscul general de evenimente cardiovasculare cu până la 50%, probabil din mai multe mecanisme, inclusiv efecte antiaterosclerotice, anti-ischemice, antiaritmice, antitrombotice și psihologice (Fig. 12-2). După cum sa menționat mai devreme, exercițiul aerobic, cu și fără antrenament de rezistență, are efecte favorabile asupra profilului factorului de risc cardiovascular al pacientului diabetic, precum și asupra coagulabilității, fibrinolizei și funcției endoteliului coronarian. Deoarece mai mult de 40% din reducerea riscului asociată antrenamentului fizic nu poate fi explicată prin modificări ale factorilor de risc convenționali, a fost propus un efect cardioprotector de „condiționare vasculară”, incluzând funcția vasodilatatoare îmbunătățită a oxidului nitric, reactivitate vasculară îmbunătățită, structura vasculară alterată sau combinații ale acestora. [86] Scăderea vulnerabilității la miile de aritmie amenințătoare și rezistența crescută la fibrilația ventriculară au fost, de asemenea, postulate pentru a reflecta adaptările legate de efort.

în controlul autonom. Ca rezultat al antrenamentului de anduranță, impulsul simpatic în repaus este redus și tonusul vagal și variabilitatea ritmului cardiac sunt crescute. Mai mult decât atât, precondiționarea ischemică înainte de ocluzia coronariană, cel puțin la modelele animale, poate reduce dimensiunea ulterioară a infarctului și/sau potențialul de aritmii ventriculare maligne. [87] , [88]

ACTIVITATEA FIZICĂ, PROGRAMAREA EXERCICIILOR ȘI PRESCRIPȚIA

La mulți pacienți cu diabet zaharat de tip 2, controlul glicemic adecvat poate fi adesea realizat prin modificări ale dietei, activitate fizică regulată, exerciții structurate și scădere în greutate. Programul de exerciții ar trebui, în general, să urmeze ghidurile contemporane pentru tratamentul greutății corporale excesive și al depozitelor de grăsime, [89] și alți factori de risc asociați cu această afecțiune metabolică comună (de exemplu, dislipidemie, hipertensiune arterială, markeri inflamatori, factori fibrinolitici, circumferința taliei). În general, persoanele cu diabet zaharat de tip 2 au un risc crescut de morbiditate și mortalitate din cauza BCV în comparație cu omologii lor de vârstă și sex fără această comorbiditate. În consecință, o examinare fizică și o evaluare cardiovasculară preliminară atentă, inclusiv teste de efort de vârf sau de simptome limitate, cu consumul maxim de oxigen estimat sau măsurat direct (vârf O_2), ar trebui luate în considerare înainte de a începe un program de antrenament viguros (rezervă > 60% VO_2), în care

$$\text{Rezervă } Vo_2 = \%\ \text{intensitate} \times (\text{Vârf } Vo_2 - \text{Repaus } Vo_2) + Vo_2\ \text{rest}$$

Cu această formulă, $_{O2}$ este în general exprimat în mL O2 / kg/min sau în echivalenți metabolici (MET), unde 1 MET = 3,5 mL O2 / kg/min. Atât AHA [90] și liniile directoare ale Colegiului American de Medicină Sportivă (ACSM) pentru teste de efort și prescripție [91] recomandă ca testarea efortului de vârf sau de simptome limitate să fie luată în considerare înainte de inițierea unui antrenament puternic de exerciții fizice la persoanele cu BCV cunoscute sau suspectate, inclusiv la pacienții cu diabet zaharat. [92]

Tipul de exercițiu

Exercițiul aerobic (sau de anduranță) a fost cel mai frecvent - studiat mod de condiționare fizică, iar creșterile rezultate ale aptitudinii cardiorespiratorii la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au fost asociate în mod constant cu îmbunătățiri ale factorilor de risc cardiovascular modificabili, independent de pierderea în greutate. [64] Cele mai eficiente exerciții pentru faza de anduranță folosesc grupe musculare mari, sunt menținute continuu și sunt de natură ritmică, cum ar fi mersul pe jos, jogging, antrenament eliptic, ciclism staționar sau în aer liber, înot, canotaj, urcatul scărilor și ergometria combinată braț-picior. Alte modalități de exerciții utilizate în mod obișnuit în programele de antrenament structurat pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 includ calistenica, în special cele care implică mișcare susținută a întregului corp, activități recreative (de exemplu, golf, tenis de dublu, pickleball) și antrenament de rezistență. [93] Ultima este o opțiune deosebit de importantă, deoarece regimurile tradiționale de condiționare aerobă nu reușesc adesea să găzduiască

participanții care au nevoie de forță sau rezistență musculară îmbunătățită pentru a efectua activități profesionale sau de timp liber. Mai mult, studiile au arătat acum că forța musculară este invers asociată cu mortalitatea de orice cauză, independent de nivelul de fitness cardiorespirator. [94]

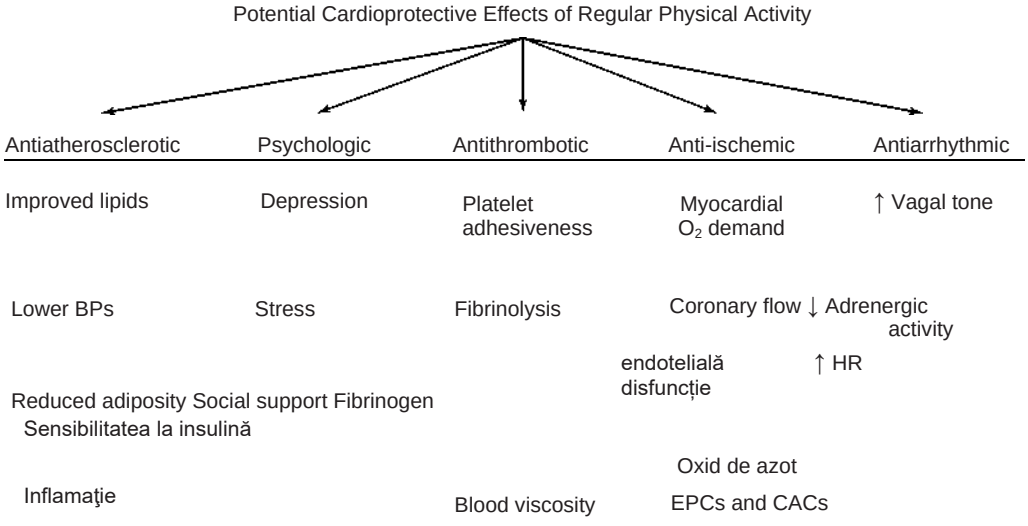


FIGURE 12-2 A structured endurance exercise program, increased lifestyle physical activity, or both, sufficient to maintain and enhance cardiorespiratory fitness may provide multiple mechanisms to reduce nonfatal and fatal cardiovascular events in "at-risk" patients with diabetes. BP = Blood pressure; CACs = cultured angiogenic cells; EPCs = endothelial progenitor cells; HR = heart rate; O_2 = oxygen; " = increased; # = decreased.

Din cauza prevalenței mari a bolii cardiace ischemice subiacente și a riscului crescut de evenimente cardiovasculare legate de efort și leziuni ortopedice, adoptarea unei intensități moderate (de exemplu, mersul pe jos), mai degrabă decât un program de activitate fizică viguroasă (de exemplu, jogging, alergare) poate fi mai potrivită pentru pacienții diabetici, în special pentru cei de vârstă mijlocie și mai în vârstă. [83] Mersul pe jos are mai multe avantaje față de alte forme de exercițiu în timpul fazei inițiale a unui program de condiționare fizică, inclusiv limitări neuromusculare inerente ale vitezei de mers (și, prin urmare, ratei consumului de energie). Programele de mers rapid pot crește semnificativ capacitatea aerobă și pot reduce greutatea corporală și depozitele de grăsime, în special atunci când durata mersului depășește 30 de minute. [95] Avantajele suplimentare ale unui program de mers pe jos includ accesibilitatea, compania socială , lipsa echipamentului special (altul decât o pereche de pantofi de atletism bine potriviți), o intensitate de exerciții ușor de tolerat și mai puține probleme musculo-scheletice și ortopedice ale picioarelor, genunchilor și picioarelor decât la alergare sau la alergare. Mergând în apă, [96] cu un rucsac sau cu o vestă ponderată [97] sunt optiuni pentru cei care cauta sa mareasca progresiv intensitatea exercitiului si cheltuielile energetice asociate.

Regula celor 2 și 3 mile pe oră (mph)

Deoarece majoritatea pacienților diabetici, dintre care mulți sunt supraponderali sau obezi, preferă să meargă la intensități moderate, este util să recunoaștem că mersul pe teren plan la 2 și 3 mph aproximează 2, respectiv 3 MET. Pentru pacienții care preferă ritmul de mers mai lent (2 mph; 3,2 km/h), fiecare creștere cu 3,5% a gradului benzii de alergare adaugă aproximativ 1 MET la costul energetic brut. Prin urmare, pacienții care doresc să meargă cu un ritm de 2 mph, dar necesită o sarcină de lucru de 4 MET pentru antrenament, ar fi sfătuiți să adauge 7,0% la această viteză. Pentru pacienții care pot negocia viteza de mers mai mare (3 mph; 4,8 km/h), fiecare creștere cu 2,5% a gradului benzii de alergare adaugă un MET suplimentar la cheltuiala brută de energie. În consecință, o sarcină de lucru de 3 mph, 7,5% grad, ar aproxima o cerință aerobă de 6 MET. Utilizarea acestei reguli practice poate fi utilă medicilor în prescrierea sarcinilor de lucru pentru exerciții pe banda de alergare pacientii lor diabetici, fara a fi nevoie de consultarea tabelelor, nomogramelor sau formulelor sau calculelor metabolice. [98]

Antrenamentul de rezistență

Deși exercițiul de rezistență a fost în general considerat a fi mai puțin eficient în prevenirea și tratarea diabetului de tip 2, unele recenzii sugerează că oferă beneficii independente și aditive unui program de exerciții aerobice pentru aproape întregul grup de factori de risc cardiovascular asociați. [99] De exemplu, numeroase studii arată că antrenamentul cu rezistență îmbunătățește sensibilitatea la insulină, scade semnificativ HbA1c și tensiunea arterială la adulții diabetici și respectiv hipertensivi și reduce depozitele de grăsime corporală și țesutul adipos visceral atât la bărbați, cât și la femei. În plus, menținerea sau îmbunătățirea masei corporale slabe din antrenamentul de rezistență cronică este asociată cu o creștere modestă a ratei metabolice bazale, care în timp poate facilita reduceri mai mari ale greutății corporale decât se poate obține cu o activitate fizică crescută și/sau exerciții fizice structurate. S-a raportat, de asemenea, atenuarea indusă de antrenamentul cu greutăți a răspunsului hemodinamic la ridicarea sarcinilor standardizate , ceea ce poate scădea cerințele de diaac al mașinii în timpul activităților zilnice, cum ar fi transportul pachetelor sau ridicarea de obiecte moderate până la grele. [100] Există, de asemenea, date interesante care sugerează că antrenamentul de forță poate crește capacitatea de anduranță fără o creștere însoțitoare a fitnessului cardiorespirator. [101]

Deși prescripția tradițională de antrenament cu greutăți a implicat efectuarea fiecărui exercițiu de trei ori (de exemplu, trei seturi de 10 până la 15 repetări per set), se pare că un set oferă îmbunătățiri similare în forța musculară și rezistență, cel puțin pentru cel începător. [102] În consecință, programele cu un singur set efectuate de cel puțin două ori pe săptămână sunt recomandate mai degrabă decât programele cu mai multe seturi, deoarece sunt extrem de eficiente, consumă mai puțin timp și sunt mai puțin susceptibile de a provoca leziuni musculo-scheletice sau dureri. Astfel de regimuri ar trebui să includă 8 până la 10 exerciții diferite care implică trunchiul și extremitățile superioare și inferioare la sarcini care permit 8 până la 15 repetări per set. Cel puțin 60 de minute de antrenament de rezistență ar trebui finalizate în fiecare săptămână (de exemplu, două sesiuni de 30 de minute).

Stil de viață Activitate fizică

În ciuda ghidurilor de exerciții contemporane și a mult-anunțului raport al chirurgului general, [103] modelul tradițional de a face oamenii să fie mai activi din punct de vedere fizic (adică, un program de exerciții regulat sau structurat) a fost doar marginal de eficient. Studiile clinice randomizate au arătat acum că o abordare a stilului de viață a activității fizice în rândul - adulților anterior sedentari are efecte similare asupra fitnessului cardiorespirator, compoziției corporale și factorilor de risc coronarieni ca un program de exerciții structurat. [104, 105] Aceste constatări au implicații importante pentru sănătatea publică, sugerând o abordare alternativă a persoanelor sedentare care, dintr-un motiv sau altul, nu sunt pregătiți să integreze un angajament formal de exerciții în programul lor zilnic. [106] Prevalența vertiginoasă a excesului de greutate și a obezității și a sechelelor asociate (de exemplu, diabetul de tip 2, sindromul metabolic) sugerează necesitatea unor intervenții „lumea reală" menite să ocolească și să atenueze barierele în calea obținerii unei cheltuieli zilnice adecvate de energie. [107] În consecință, medicii și profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să sfătuiască pacienții să integreze mai multe perioade scurte de activitate fizică în viața lor. [108] Termogeneza activității fără exercițiu - activitățile fizice spontane ale vieții de zi cu zi (de exemplu, agitația stând în picioare, în picioare în timp ce citești, mișcarea extremităților inferioare în timp ce lucrează la computer) - reprezintă o altă sursă de cheltuială de energie pentru mulți oameni. [109] În picioare, de asemenea, crește lipoprotein lipaza, o enzimă care îmbunătățește metabolismul grăsimilor, reducând în același timp rezistența la insulină. [110, 111] Astfel, cheltuiala cu energie în timpul fără exerciții fizice poate fi la fel de critică pentru sănătatea preventivă ca și timpul de exercițiu structurat. Pedometrele pot fi de ajutor în acest sens, la fel ca și programele care le folosesc (de exemplu, America on the Move) pentru a crește gradul de conștientizare a activității fizice prin creșterea progresivă a numărului de pași zilnici. Potrivit unei analize sistematice, utilizatorii de pedometru și-au crescut semnificativ activitatea fizică cu o medie de 2491 de pași pe zi mai mult decât omologii lor de control. [112] Activitatea Piramida (Fig. 12-3) a fost, de asemenea, sugerată ca model pentru combaterea mediului din ce în ce mai hipocinetic al Americii. [113] Această schemă prezintă un set de obiective săptămânale pe niveluri pentru a promova fitness și sănătate cardiorespiratorie îmbunătățite, bazându -se pe o bază care subliniază importanța acumulării a cel puțin 30 de minute de activitate de intensitate moderată în 5 sau mai multe zile pe săptămână.

Intensitate și durată

Există unele controverse cu privire la intensitatea și durata cea mai adecvată a exercițiilor care sunt necesare pentru a condiționa fizic optim pacienții cu sindrom de rezistență la insulină. [114] Diferiții factori de risc asociați cu această afecțiune pot răspunde mai favorabil la diferite doze și intensități ale exercițiilor fizice. De exemplu, un studiu randomizat, controlat de bărbați și femei supraponderali, anterior inactivi, cu profiluri anormale de lipoproteine, a comparat eficacitatea a trei regimuri de exerciții diferite față de controale: exerciții fizice de mare intensitate; exerciții de intensitate mare, în cantitate mică; și exerciții de intensitate moderată, în cantitate mică. [115] Deși toate grupurile de exerciții au demonstrat răspunsuri îmbunătățite la o varietate de variabile de lipide și lipoproteine în comparație cu grupul de control, cele mai benefice schimbări au fost observate în regimul de exerciții de mare intensitate și cantitate mare . Deoarece diabetul de tip 2 a fost asociat cu creșterea greutății corporale și a depozitelor de grăsime, un stil de viață sedentar și un nivel scăzut de fitness cardiorespirator, intensitatea inițială a exercițiului ar trebui să se aproximeze la cel puțin 40% din V_{O_2} REZERVA DE FRECVENȚĂ CARDIACĂ SAU 55% DIN FRECVENȚA CARDIACĂ MAXIMĂ, LA O EVALUARE A EFORTULUI PERCEPUT (6 PÂNĂ LA 20 DE CATEGORII FA) PENTRU O durată ușoară de minimum 1 sau mai mare acumulată (scala de 1) sau mai mare. 30 min/zi. [116, 117] De-a lungul timpului, în absența semnelor și simptomelor adverse, intensitatea exercițiului trebuie crescută treptat, corespunzând, în general, unui rating al efortului perceput de până la 14 (oarecum greu spre greu), pentru a oferi stimulul pentru

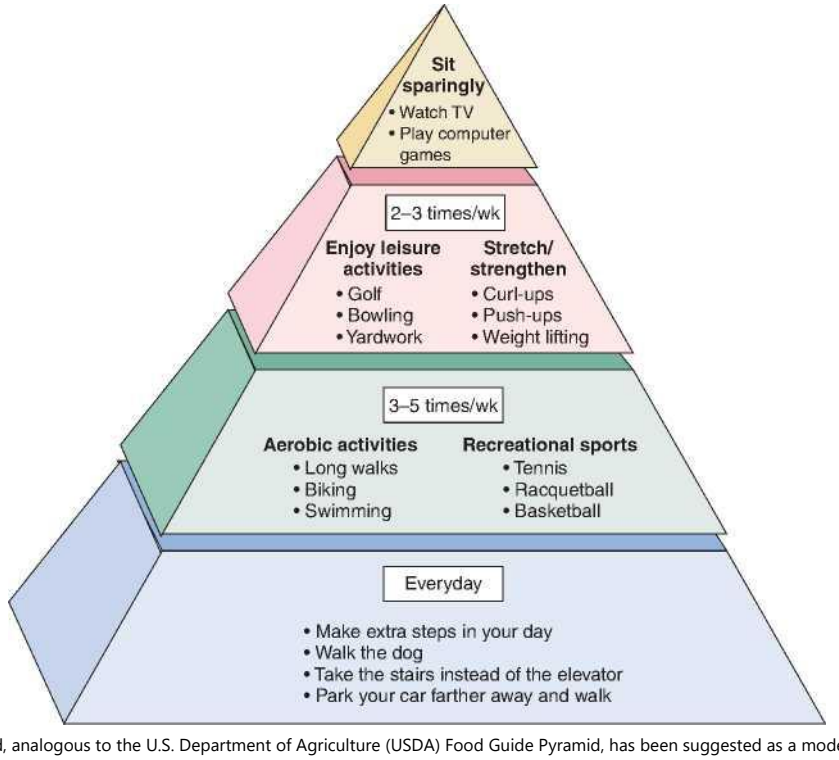


FIGURE 12-3 The Activity Pyramid, analogous to the U.S. Department of Agriculture (USDA) Food Guide Pyramid, has been suggested as a model to facilitate public and patient education for adoption of a progressively more active lifestyle. *(Copyright ©1996 Park Nicollet Health-source Institute for Research and Education. Reprinted with permission).*

îmbunătățirea aptitudinii cardiorespiratorii.

și să faciliteze o supraîncărcare progresivă (adică atingerea consumului energetic al obiectivului).

Recomandarea privind intensitatea exercițiului poate fi realizată cu o combinație de activitate fizică moderată și viguroasă , care aproximează 40% până la 59% și, respectiv, 60% până la 84% din $o_2$sau, respectiv, rezerva de ritm cardiac. ACSM recomandă ca majoritatea adulților să se angajeze într-un antrenament de intensitate moderată timp de cel puțin 30 de minute/zi în cel puțin 5 zile pe săptămână pentru un total de peste 150 de minute/săptămână, sau antrenament de exerciții viguroase timp de cel puțin 20 de minute/zi în cel puțin 3 zile ale săptămânii pentru un total de peste 75 de minute/săptămână, sau o combinație de cheltuială de energie moderată și intensă pentru a realiza o cheltuială totală de energie moderată și viguroasă. 1000 MET/min/săptămână. [118] Când se folosește o combinație, s-a sugerat ca timpul de exercițiu de intensitate viguroasă să poată fi înmulțit cu 1,7 pentru a permite adăugarea acestuia la timpul de intensitate moderată. [116] De exemplu, într-o săptămână un pacient diabetic ar putea exercita 3 zile timp de 40 de minute la o intensitate moderată și într-o altă zi timp de 20 de minute la o intensitate viguroasă, aproximativ 154 de minute de activitate de intensitate moderată (120+[20 x 1,7]). Astfel, această combinație de exerciții fizice moderate și viguroase îndeplinește doza minimă recomandată săptămânal de exerciții de intensitate moderată (> 150 de minute). Factorul de multiplicare 1,7 este derivat din recomandările conform cărora 150 de minute de exerciții de intensitate moderată sunt echivalente cu aproximativ 90 de minute de exerciții fizice viguroase.
activitate (un raport de 1:1,7) și este compatibil cu o declarație de poziție recentă a ACSM și ADA. [119]

Frecvență

Frecvența exercițiilor fizice este o considerație importantă atunci când exercițiile structurate și/sau activitatea fizică crescută în stilul de viață sunt utilizate pentru a trata anomaliile asociate diabetului de tip 2, în special sensibilitatea la insulină și consumul de glucoză. Deși chiar și sesiunile de exerciții de două ori pe săptămână pot influența în mod favorabil controlul glicemic, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ar trebui să facă exerciții fizice cel puțin 3 zile pe săptămână, cu cel mult 2 zile consecutive fără antrenament, [117.] deoarece creșterile sensibilității la insulină scad semnificativ la 48 de ore după exercițiu. [120] Cu toate acestea, exercițiile fizice mai frecvente (de exemplu, cel puțin 5 zile/săptămână) pot servi pentru a maximiza atât efectul acut de scădere a glicemiei, cât și efectul asupra reducerii riscului cardiovascular. [116]

Un rezumat al prescripției de exerciții și al ghidurilor de activitate fizică pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este prezentat în Tabelul 12-2 , cu referire specifică la tipul de exercițiu, scopurile și obiectivele majore și intensitatea, frecvența și durata recomandate. Trebuie subliniat, totuși, că, în cazul în care pacientul consideră că aceste niveluri de exercițiu recomandate sunt nerealiste sau excesive, pacientul ar trebui

TABLE 12-2 Exercise Recommendations for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

TYPE OF EXERCISE	MAJOR GOALS AND OBJECTIVES	INTENSITY, FREQUENCY, DURATION
Aerobic (large muscle activities)—for example, walking, jogging, stationary or outdoor cycling, swimming	Increase O2 peak; ADLs	40%-84% O2R[†] or HRR; 55%-89% HR max; RPE 11-16 (6 20 scale)
	Improve glycemic control and coronary risk factors	No more than 2 consecutive days without exercising; four to five sessions per week (or more) may be needed to reduce body weight and fat stores
	Decrease rate-pressure product during submaximal exercise	>150 min/wk or >90 min/wk for moderate-intensity or vigorous- intensity exercise, respectively; >20 min per session
	Induce other cardioprotective benefits (e.g., enhanced nitric oxide vasodilator function, improved vascular reactivity, altered vascular structure, increased resistance to ventricular tachycardia and fibrillation)	For moderate-intensity activity (<59% °₂R or HRR and/or <69% HR max and/or RPE <13), multiple shorter periods of exercise (10- to 15-min exercise bouts) accumulated throughout the day may elicit similar (or even greater) reductions in body weight and fat stores than a single bout of the same duration
		Complement structured exercise with an increase in daily lifestyle activities (walking breaks at work, gardening, household activities); move more, sit less
Resistance training (multijoint exercises, large muscle groups, progressive)	Increase muscle strength and endurance	8-10 different exercises that work major muscle groups; weight loads gradually increased over time
	Increase ability to perform leisure and occupational activities and ADLs	>2 times/wk
	Decrease the rate-pressure product at any given resistance (e.g., during lifting or carrying objects)	Moderate to vigorous intensity; one to four sets of 8-10 reps at a weight that cannot be lifted more than 8-10 times,[{] or 12-15 reps at a weight that cannot be lifted more than 12-15 times (for patients with known CHD), with 1- to 2-min rest periods between sets
	Assist in the maintenance of basal metabolic rate by maintaining or increasing lean body mass over time	
Flexibility and stretching (upper and lower body ROM activities)	Improve balance and agility	Static stretches: hold for 10-30 sec
	Decrease risk of musculoskeletal and orthopedic injury	2-3 days/wk

ADLs = Activities ofdaily living; HR max = maximal heart rate; HRR = heart rate reserve; ROM = range of motion; RPE = rating of perceived exertion (6-20 scale); v°₂R=°₂ reserve.
*Aerobic exercise should be preceded by a warm-up (approximately 10 minutes) and followed by a cool-down (5-10 minutes) at a reduced exercise intensity (e.g., slow walking). Stretching (5-10 minutes) may be incorporated before or after the endurance exercise phase.
[†]V°₂ reserve formula = (°₂ peak — °₂ rest) x 40%-84% intensity+ °₂ rest, where v°₂ values are expressed in METs.
[{]Approximates 70%-84% of one repetition maximum.

încurajat să atingă doze sau intensități de efort mai moderate, deoarece

beneficiarii sunt persoane cu și fără BCV care se află în subgrupul cel mai puțin apt și cel mai puțin activ (inferioară 20%). [121] , [122]

Sesiunea de exerciții structurate: considerații speciale pentru persoanele care au diabet zaharat

Sesiunile de antrenament structurate ar trebui să includă o - încălzire aerobă preliminară (aproximativ 10 minute), o fază de condiționare (> 20 de minute de intensitate viguroasă sau > 30 de minute de exerciții de intensitate moderată), o răcire (5 până la 10 minute) și, în mod ideal, un joc recreațional. Întinderea (5 până la 10 minute) poate fi încorporată înainte sau după faza de antrenament sau de rezistență. Încălzirea facilitează trecerea de la faza de repaus la faza de condiționare prin întinderea mușchilor posturali și creșterea fluxului sanguin. O încălzire treptată poate reduce, de asemenea, probabilitatea unor răspunsuri ischemice induse de efort, care pot apărea la efort brusc intens. [123] O răcire pe jos îmbunătățește întoarcerea venoasă în timpul recuperării, scăzând posibilitatea hipotensiunii arteriale și a sechelelor asociate și ameliorează efectele potențiale, dăunătoare, ale creșterii post efort a catecolaminelor plasmatice. [124] În plus, facilitează îndepărtarea mai rapidă a acidului lactic decât recuperarea staționară.

Pentru pacienții cu diabet zaharat cu control adecvat al glicemiei sau cei care au hiperglicemie ușor, activitatea fizică regulată scade acut nivelul glicemiei și, la unii pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină, reduce efectiv necesarul de insulină. Acest lucru se datorează efectului asemănător insulinei al exercițiilor aerobe. Cu toate acestea, activitatea fizică poate duce și la o stare de hipoglicemie care este cea mai frecventă problemă cu care se confruntă pacienții cu diabet zaharat care fac exerciții fizice tratați cu insulină sau, într-o măsură mai mică, medicamente hipoglicemiante orale. Recomandările și măsurile de precauție pentru a reduce potențialul de complicații legate de efort la pacienții cu diabet sunt prezentate în Caseta 12-2 .

INTERVENȚII PSIHOSOCIALE PENTRU SPRIJINĂ SCHIMBAREA STILULUI DE VIAȚĂ

Intervențiile psihosociale și de consiliere care sunt recomandate pentru a sprijini schimbarea stilului de viață și pentru a reduce riscul cardiovascular la pacienții cu diabet zaharat includ educația de auto-gestionare, screening-ul pentru trăsături care afectează negativ comportamentele de sănătate, formarea de abilități orientată spre îmbunătățirea automonitorizării și dezvoltarea strategiilor de coping, [23.] terapii minte-corp bazate pe dovezi pentru reducerea stresului, [125] evaluarea gradului de pregătire pentru schimbare, [126] și interviuri motivaționale. [127] Literatura de specialitate sugerează rezultate variate atunci când intervențiile de schimbare a stilului de viață au fost utilizate în tratarea pacienților cu diabet și BCV, [128] , [129.] variind de la efecte minime la modeste. În consecință, ADA recomandă intervenții care vizează autogestionarea și schimbarea comportamentului. [23] Deși intervențiile menționate mai sus pot ajuta la reducerea riscului pentru sănătate și a mortalității, această secțiune se concentrează în primul rând pe intervențiile care pot fi încorporate în practica clinică de zi cu zi cu pacienții, inclusiv evaluarea pregătirii pentru schimbare, interviuri motivaționale și terapii minte-corp bazate pe dovezi pentru reducerea stresului.

Pregătirea pentru Schimbare

O abordare care poate ghida intervențiile furnizorilor de asistență medicală cu pacienții atunci când alegerea personală și comportamentul sunt cheia pentru determinarea rezultatelor este modelul transteoretic, propus inițial de Prochaska și DiClemente. [130] Acest model este adesea denumit *modelul de schimbare a comportamentului legat de sănătate.* [131] Schimbarea comportamentului legată de sănătate include comportamente în care pacienții se angajează în mod obișnuit pentru a-și menține sau îmbunătăți sănătatea. Ca Figura 12-4 demonstrează, există șapte etape în model. Deși este atrăgător să percepi modelul ca fiind liniar sau circular, este de fapt mult mai complex. Este posibil ca pacienții să treacă prin diferite etape comportamentale într-un mod neliniar. [131] In consecinta,

CASETA 12-2 Strategii preventive pentru persoanele care fac sport cu diabet

Purtați încălțăminte adecvată și practicați o bună igienă a picioarelor. Pacienții cu diabet zaharat, în special cei cu tulburări de conducere nervoasă la nivelul picioarelor, trebuie să folosească pantofi ionizați (tălpi cu gel sau cu aer) și să evite activitățile cu impact puternic, cum ar fi alergarea sau săriturile. Asemenea activități sunt mai susceptibile să traumatizeze picioarele la pacienții cu neuropatie periferică și să precipite hemoragia vitroasă sau dezlipirea tracțională de retină la pacienții cu retinopatie diabetică activă.

Recunoașteți că exercițiile fizice la căldură sau umiditate excesivă pot exacerba riscul de vătămare termică la pacienții cu diabet zaharat cu neuropatie autonomă . Anomaliile asociate ale sistemului nervos pot modifica răspunsurile cardio-vasculare, fluxul sanguin al pielii și transpirația la exerciții în medii calde și umede, crescând riscul de insolație. Ca un ghid general, pacienții cu diabet ar trebui să reducă exercițiile în aer liber atunci când temperatura depășește 90 ° F, când umiditatea relativă depășește 60% sau ambele.

Luați în considerare faptul că diabetul crește riscul de evenimente cardiovasculare de aproximativ trei ori (sau mai mult la femei) și este asociat cu o prevalență mai mare a ischemiei miocardice asociate efortului, de obicei bărbații manifestând ca angină pectorală și/sau depresie semnificativă a segmentului ST, care poate fi foarte aritmogen. Beta-blocantele, în special, pot atenua produsul presiune-ritm și solicitările cardiace asociate, camuflând sau prevenind semnele sau simptomele ischemiei miocardice. Monitorizați glicemia înainte, în timpul și după activitatea fizică atunci când începeți un program de exerciții fizice. Faceți exerciții fizice aproximativ la aceeași oră în fiecare zi; o bună practică este de a profita de efectul acut de scădere a glicemiei al activității fizice, programând ședința la aproximativ 1 oră după masă (pentru a coincide cu creșterea maximă a glucozei după consum).

Injectați insulină în zonele corpului unde mușchii nu sunt recrutați activ prin exerciții fizice . De exemplu, o zonă inactivă de injectare, cum ar fi abdomenul, trebuie utilizată înainte de a merge pe jos, de a alerga sau de a merge cu bicicleta în aer liber.

Răspunsul la exercițiile fizice structurate și/sau la activitatea fizică moderată până la viguroasă la pacientul cu diabet zaharat care ia insulină depinde de o serie de variabile, inclusiv de adecvarea controlului prin insulină exogenă. În consecință, diabetul trebuie să fie sub control adecvat înainte ca pacientul să înceapă un program de exerciții. O concentrație de glucoză din sânge peste 300 mg/dL sau peste 240 mg/dL cu corpi cetonici urinari este considerată o contraindicație relativă pentru participarea la exerciții fizice. La pacienții care iau insulină, trebuie luată în considerare ingerarea a 20 până la 30 g de carbohidrați suplimentari înainte de exercițiu atunci când glicemia înainte de exercițiu este sub 100 mg/dL.

Exercițiile fizice în timpul orelor de seară crește riscul de hipoglicemie nocturnă , care poate apărea până la 4 până la 6 ore după o perioadă de efort. Pentru a scădea probabilitatea acestui răspuns în timpul nopții (sau al zilei), pacientul cu diabet poate avea nevoie să-și reducă doza de insulină sau să crească aportul de carbohidrați înainte sau după efort.

Recunoașteți semnele și simptomele hipoglicemiei. Acestea includ palpitații cardiace , confuzie, slăbiciune și tulburări de vedere. Dacă hipoglicemia este lăsată netratată, poate duce la pierderea cunoștinței sau convulsii. Pentru a reduce probabilitatea complicațiilor, pacienții cu diabet ar trebui să aibă întotdeauna o formă de carbohidrați cu acțiune rapidă (de exemplu, suc, bomboane, tablete de glucoză), să facă exerciții fizice cu un partener și să poarte o etichetă de identificare a diabetului.

Monitorizați simptomele hiperglicemiei. Acestea includ sete excesivă; urinare frecventă ; vedere încețoșată; mâncărime, piele uscată; și un miros sau o respirație fructată. Hiperglicemia poate duce la comă diabetică.

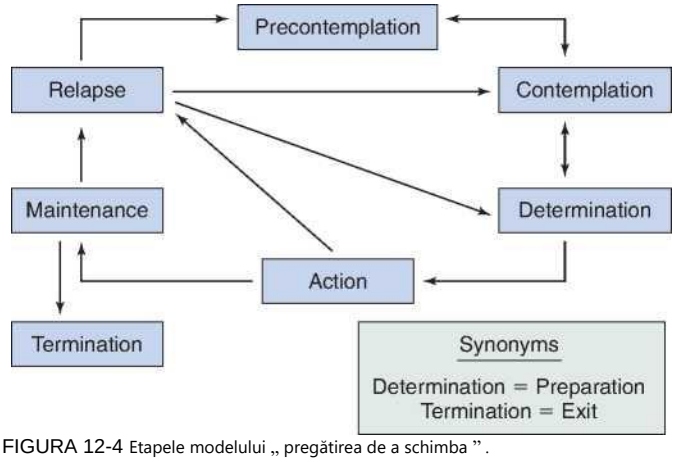


FIGURA 12-4 Etapele modelului „ pregătirea de a schimba ” .

este important să se înțeleagă componentele fiecăreia dintre etape și să se determine în ce stadiu funcționează pacienții pentru a interveni cel mai adecvat.

Etapele modelului transteoretic

Precontemplarea

Pacienții nu se gândesc să facă o schimbare de comportament și probabil nici măcar nu cred că au un stil de viață nesănătos și/sau factori de risc. Scopul furnizorilor de asistență medicală în această etapă este de a ajuta pacienții să recunoască nevoia de schimbare a stilului de viață și de a-i muta în etapa de contemplare. Există mai multe bariere pentru pacienți în această etapă, care pot include lipsa de cunoștințe cu privire la starea lor actuală sau riscurile pentru viitoare probleme de sănătate, un sentiment limitat de autoeficacitate în ceea ce privește schimbarea pozitivă a stilului de viață sau pur și simplu să se simtă mulțumit de greutatea lor actuală, starea de sănătate sau alegerile de stil de viață. [126 , 130]

Contemplare

Pacienții încep să se gândească la schimbarea stilului de viață, dar sunt ambivalenți; rămân nesiguri dacă inconvenientul schimbării comportamentelor de lungă durată depășește cu adevărat riscul potențial al menținerii status quo-ului. Scopul furnizorilor de asistență medicală în această etapă este de a ajuta pacienții să exploreze ambivalența pe care o simt, de a-și consolida dorința de a face o schimbare și de a-i muta în etapa de pregătire. Pe lângă barierele care există în stadiul de precontemplare, care pot persista, poate fi prezent și un sentiment de nehotărâre. În această etapă, pacienților le este adesea dificil să decidă între a continua să se angajeze în aceleași comportamente sau a face schimbări substanțiale care vor duce în cele din urmă la un stil de viață mai sănătos. [126 , 130]

Pregătirea

Pacienții au decis să-și schimbe comportamentul și plănuiesc să facă acest lucru în luna următoare. Există două obiective pentru furnizorii de asistență medicală în această etapă. Primul este de a ajuta pacienții să treacă în faza de acțiune. Pentru a realiza acest lucru, furnizorii de servicii medicale trebuie să ajute pacienții să elaboreze un plan de acțiune care este rezonabil pentru ei. Al doilea obiectiv este de a ajuta pacienții să identifice barierele în calea schimbărilor în stilul de viață. Barierele în această etapă implică adesea procesul decizional în sine. Unii pacienți consideră că este dificil să rămână angajați să facă o schimbare, deoarece sunt încă implicați activ în comportamentele lor anterioare. Alții se pot simți copleșiți de opțiunile comportamentale. Furnizorii de asistență medicală pot ajuta pacienții să le exploreze și să decidă care sunt cele mai bune

potrivite pentru ei. Este important să reamintim pacienților că procesul de schimbare a comportamentului este dinamic și pot fi alese ulterior diferite opțiuni ca comportamente de înlocuire sau ca complementare comportamentelor adoptate recent. [126 , 130]

Acțiune

În timpul etapei de acțiune, pacienții au început să facă - schimbări în stilul de viață pentru a atinge un scop identificat. Obiectivele furnizorilor de servicii medicale sunt de a ajuta pacienții să-și optimizeze planurile de succes pe termen scurt și lung și de a-i ajuta să mențină schimbările pentru a crea obiceiuri. Există mai multe bariere pentru pacienți în această etapă, care pot include deziluzia față de procesul de schimbare, un sentiment de eșec sau un sentiment de exces de încredere - convingerea pacientului că schimbarea a avut loc și că potențialele bariere pot fi depășite cu ușurință. Acest lucru poate duce la experiențe deranjante pentru pacienți atunci când apare o barieră neașteptată și aceștia nu știu cum să o gestioneze. Pacientul se află în stadiul de acțiune adesea timp de cel puțin 6 luni și uneori mai mult. Schimbarea comportamentului este dificilă, iar pacienților trebuie să li se reamintească faptul că persistența în ceea ce privește comportamentul țintă este mai importantă pentru succesul pe termen lung decât perfecțiunea. [126 , 130]

Întreținere

Comportamente noi au devenit bine învățate și obiceiuri nou formate pentru pacienți. Scopul furnizorilor de asistență medicală în această etapă este de a ajuta la asigurarea faptului că comportamentele nou formate ale pacienților sunt stabile și au devenit integrate în stilul lor de viață. Barierele din etapa de întreținere apar atunci când pacienții nu și-au atins obiectivul inițial sau suferă pierderi sau stres majore care pot duce la reluarea obiceiurilor sau comportamentelor nesănătoase anterioare. [126 , 130]

Recidiva

Uneori, pacienții își reiau obiceiurile sau comportamentele nesănătoase anterioare. Recidiva nu apare numai după ce pacienții nu au întreținere, ci pot apărea în orice moment în timpul procesului de schimbare. Scopul furnizorilor de asistență medicală atunci când apare recidiva este de a identifica recidiva, precum și posibilii factori declanșatori ai acesteia, apoi reformula „alunecarea” sau „comportamentul în afara țintei” ca o oportunitate de a învăța. Pacienții pot folosi recăderile pentru a identifica barierele și pentru a formula planuri pentru a le aborda în viitor. Furnizorii de asistență medicală pot ajuta pacienții să elaboreze un plan de acțiune modificat sau îmbunătățit ca răspuns la recidivă, cu scopul de a depăși bariera și de a se îndrepta, din nou, către obiectivul inițial. [126 , 130]

Ieșire

Odată ce menținerea noilor comportamente țintă este pe deplin stabilită și stabilă, are loc ieșirea. În acest moment, recidiva este puțin probabilă. Pacienții se află acum într-o etapă de precontemplare cu privire la comportamentele nesănătoase anterioare . Cu alte cuvinte, nu își pot imagina că vor să se întoarcă la stilul lor de viață anterior și la rezultatul (rezultatele) nefavorabile care au fost asociate cu comportamentele lor anterioare. [126 , 130]

Evaluarea etapelor schimbării

Cum determină furnizorii de servicii medicale stadiul schimbării

în care se află pacienții? Angajarea într-un dialog cu pacienții și demonstrarea unui interes real pentru perspectiva lor este primul pas. A pune întrebări care sunt respectuoase, specifice și deschise, fără a judeca, este esențial. Luați-vă timp pentru a asculta cu atenție răspunsurile și apoi adresați întrebări ulterioare pentru a clarifica problemele cheie din

TABLE 12-3 Stages of Readiness to Change, with Specific Reference to Patient Beliefs and Healthcare Provider Interactions

STAGE OF CHANGE	PATIENT BELIEFS AND CHARACTERISTICS	HEALTHCARE PROVIDER INTERVENTION TECHNIQUES AND STRATEGIES
Precontemplation	Not considering change Not interested in hearing information Content to maintain status quo	Validate lack of readiness for change Provide information Personalize risk Encourage evaluation of current behavior Reassure that decision is the patient's
Contemplation	Ambivalent about change Not considering change in near future	Validate lack of readiness for change Encourage evaluation of pros and cons of current behavior Encourage evaluation of pros and cons of behavior change Identify goals for behavior change Reassure that decision is the patient's
Preparation	Seriously considering change Possibly trying out some new behaviors Planning to make change within a month	Identify goals (small ones in service of larger outcome goal) Assess importance, confidence, and motivation for behavior change Assist with identification of obstacles Assist with problem-solving to address obstacles and challenges Identify past skills and strengths that can be used and built on when change begins Identify social support network
Action	Implementing new behavior(s) Practicing new behavior(s) for 6 months	Restructure goals as needed Bolster self-efficacy; continue to build on skills and strengths Assist with identifying and implementing strategies to combat obstacles Support exploration regarding loss Provide information to reiterate long-term benefits of behavior change
Maintenance	Sustaining new behavior(s) Behavior(s) becoming habits Behaviors have been consistent for more than 6 months	Reinforce internal rewards Plan for possible relapse Develop and implement coping strategies for triggers that can lead to off-target behavior(s) Plan for support to maintain new behavior(s) as habit(s)
Relapse	Resuming old behavior(s)	Identify triggers for relapse Develop and implement coping strategies Reassess importance, confidence, and motivation for behavior change Discuss pros and cons of relapse behavior(s) Discuss pros and cons of behavior change
Exit	New behavior(s) now considered habit(s); natural part of daily life	Continue to support behaviors and coping strategies as needed Use success with behavior change as a strength to make other unrelated behavior changes as needed

perspectiva pacienților ajută la dezvoltarea unei înțelegeri reciproce a problemei și a nivelului de interes pe care îl au pacienții cu privire la schimbarea comportamentului. [126, 130] Tabelul 12-3 oferă o privire de ansamblu asupra etapelor schimbării, convingerile sau caracteristicile tipice ale pacientului în fiecare etapă și metodele de intervenție, pe care furnizorii de asistență medicală le pot folosi pentru a sprijini mișcarea prin etapele și eventuala schimbare a comportamentului.

Interviul motivațional

Eficacitatea interviului motivațional ca abordare terapeutică pentru abordarea diabetului, a sănătății cardiovasculare și a altor modificări ale stilului de viață relevante din punct de vedere clinic a dat rezultate diferite, de la dovezi puternice până la niveluri scăzute de schimbare susținută a comportamentului. [132, 133] Cu toate acestea, rămâne entuziasmul pentru interviurile motivaționale în cadrul interacțiunilor furnizor de asistență medicală-pacient într-o varietate de situații. [134 137]

Interviul motivațional se bazează pe noțiunea că orice comportament este motivat, inclusiv ambivalența pe care o experimentează oamenii atunci când decid dacă să se implice într-un anumit comportament sau nu. Nu se concentrează pe acțiunea de schimbare în sine, ci mai degrabă pe motivația de a face schimbări. [138–140] Acest tip de terapie a vorbirii a fost dezvoltat inițial ca o metodă de tratare a pacienților cu comportamente de dependență și, odată ce s-a dovedit a fi eficientă, a fost extins pentru a aborda alte comportamente legate de sănătate. [139, 140] Puterea care stă la baza acestei abordări terapeutice este aceea că pacienții se vorbesc să schimbe comportamentul, mai degrabă decât să le sugereze sau sfătuit de alții. Deși interviul motivațional nu este o metodă specială de interacțiune cu pacienții, spiritul, principiile și abilitățile pe care le promovează oferă furnizorilor de servicii medicale o modalitate de a se concentra pe construirea relațiilor cu pacienții și pe colaborarea cu aceștia pentru a identifica, examina și reduce sau rezolva ambivalența pe care o pot avea în legătură cu schimbarea comportamentului printr-o varietate de tehnici. [138–141]

„ Spiritul " *colaborării* la interviu motivațional

Pentru a stabili un parteneriat, este important să se dezvolte un mediu autentic, confortabil, în care pacienții să nu se simtă judecați. Această abordare necesită mai multă ascultare decât vorbire și reafirmarea a ceea ce furnizorul de asistență medicală aude de la pacient, astfel încât pacientul să simtă că perspectiva lui este apreciată. Procesul apeutic este axat pe dezvoltarea unei înțelegeri reciproce , care poate să nu includă întotdeauna un acord. [127, 131, 140]

Evocare

Evidențierea convingerilor și motivațiilor pacienților cu privire la schimbarea comportamentului este cheia pentru a pregăti scena pentru schimbarea pe termen lung. Rolul furnizorilor de servicii medicale este de a atrage motivațiile și abilitățile

pacienților pentru schimbarea comportamentului. [127, 131, 140]

Autonomie
Sublinierea dreptului pacienților de a lua propriile decizii, dar și împuternicirea acestora să își mențină responsabilitatea pentru implementarea schimbării comportamentului este esențială, dar uneori

copleșitoare. Atunci când pot fi necesare mai multe modificări pentru a atinge un obiectiv de sănătate identificat (de exemplu, controlul semnelor și simptomelor diabetului, scăderea în greutate), adesea ajută dacă pacienții stabilesc comportamentul asupra căruia să se concentreze mai întâi. [127, 131, 140]

Principiile interviului motivațional

Exprimați empatia

Este important să putem exprima înțelegerea într-o manieră care să le permită pacienților să se simtă auziți și înțeleși, într-o manieră fără judecăți care să reflecte punctele de vedere și experiențele pacientului. [127, 131, 134, 140, 141]

Sprijină autoeficacitatea

Interviul motivațional este o abordare bazată pe punctele forte care operează din perspectiva că pacienții au în ei înșiși capacitatea de a schimba comportamentele cu succes. Furnizorii de asistență medicală susțin autoeficacitatea concentrându-se pe succesele anterioare și evidențiind abilitățile și punctele forte pe care pacienții le posedă deja. În acest scop, furnizorii de asistență medicală pot sugera abilități și puncte forte care pot fi utilizate sau consolidate, pe măsură ce schimbarea este luată în considerare, planificată și implementată . În plus, permiterea pacienților să își stabilească propria agendă pentru schimbare va sprijini autoeficacitatea. De exemplu, atunci când se iau în - considerare mai multe modificări ale stilului de viață care ar putea fi necesare pentru gestionarea cu succes a diabetului (de exemplu, auto-monitorizarea nivelului de glucoză, schimbarea obiceiurilor alimentare, creșterea activității fizice, reducerea stresului), permiterea pacienților să determine ce schimbare să facă mai întâi îi împuternicește și crește probabilitatea ca schimbarea comportamentului să fie susținută în timp. [127, 131, 140 – 142]

Rotiți cu rezistență

Rezistența nu face parte din personalitatea sau caracterul pacienților. În schimb, este o manifestare a procesului care se desfășoară între furnizori și pacienți, precum și a ambivalenței resimțite sau experimentate de pacienți atunci când ei contemplă să facă schimbări comportamentale. Atunci când pacienții argumentează împotriva, contestă sau reduce informațiile prezentate de furnizori sau întrerup și/sau discută cu furnizorii, probabil că aceștia demonstrează rezistență la auz sau acceptă cu adevărat nevoia de schimbare. Rezistența se prezintă, de asemenea, sub formă de negare, atunci când pacienții neagă că au deficiențe ale stilului de viață , dau vina pe alții pentru problemă sau minimizează impactul negativ potențial al obiceiului în cauză. În cele din urmă, rezistența poate apărea atunci când pacienții ignoră în mod deschis ceea ce spun furnizorii, nu răspund sau deturnează, discutând probleme care nu au legătură cu ceea ce furnizorii tocmai au articulat. În loc să se angajeze într-o confruntare cap la cap sau să se întâlnească forța cu forța, rularea cu rezistență implică utilizarea unor tehnici care permit scenariului să se disipeze. Unele dintre tehnicile care permit acest lucru sunt descrise mai târziu. [127, 131, 140, 141]

Dezvoltați discrepanța

Atunci când se discută posibilitățile de schimbare, ajutând la dezvoltarea diferențelor între convingerile pacienților cu privire la sănătatea lor, comportamentele curente și obiectivele dorite îi poate ajuta să se deplaseze de-a lungul continuumului de schimbare. Dacă este stabilită o agendă și autoeficacitatea este susținută, deseori ies la iveală discrepanțe între înțelegerea, convingerile și obiectivele pacienților. În esență, motivația pentru schimbare apare atunci când indivizii percep o discrepanță între locul în care se află și locul în care își doresc să fie. Odată ce discrepanțele sunt identificate și reflectate către pacienți, pot fi adresate întrebări atent elaborate pentru a ajuta pacienții

să înțeleagă nepotrivirea și să le împuternicească să se îndrepte către schimbarea comportamentului. [127, 131, 140, 142]

Abilități și strategii de interviu

Interviul motivațional folosește abilități și strategii variate de intervievare care sunt predate ca abilități de comunicare de bază pentru dezvoltarea unor relații puternice între furnizorul de asistență medicală și pacient . Acronimul OARS îi poate îndemna pe furnizorii de servicii medicale să implementeze cele mai frecvent utilizate abilități și strategii, inclusiv întrebări deschise, afirmații, reflecții și rezumate. [140]

- *Întrebări deschise:* Adresarea întrebărilor la care nu se poate răspunde cu ușurință cu un răspuns „da/nu” sau limitat poate duce la obținerea de informații utile de la pacienți care le permit furnizorilor de asistență medicală să dezvolte o mai bună înțelegere a preocupărilor și perspectivelor lor. Întrebările deschise încurajează pacienții să vorbească și să ofere puncte de vedere personale. Aceste tipuri de întrebări încep adesea cu ce, cum, de ce sau ar putea. [131, 140, 141]
- *Afirmații:* Declarațiile care evidențiază punctele forte ale pacienților pot fi un instrument util pentru a sprijini schimbarea comportamentului. Punerea în evidență a trăsăturilor sau caracteristicilor pozitive către pacienți îi împuternicește să se bazeze pe abilitățile și punctele forte existente. Afirmațiile pot include complimentarea efortului, recunoașterea micilor succese sau exprimarea aprecierii. [131, 140, 141]
- *Reflecții:* Ascultarea reflectivă implică recunoașterea cuvintelor cheie sau a sentimentelor exprimate de pacienți și utilizarea lor pentru a parafraza ceea ce s-a auzit. Principalele idei sau concepte reflectate către pacienți ar trebui să reprezinte punctul lor de vedere, nu cel al furnizorului de servicii medicale. Ascultarea reflectivă realizează două obiective: în primul rând, permite furnizorilor să-și exprime empatia și să demonstreze înțelegerea perspectivelor pacienților; în al doilea rând, furnizorii de asistență medicală pot folosi ascultarea reflexivă a ambivalenței identitare în ceea ce privește schimbarea comportamentului și pot ghida pacienții către rezolvarea incertitudinii lor. [131, 140, 141]
- *Rezumate:* Recapitulând ceea ce s-a întâmplat în interacțiunile furnizor de asistență medicală-pacient comunică interes și înțelegere și poate duce la îndepărtarea de comportamente nesănătoase anterioare. [131, 140, 141]

Pe lângă OARS, și alte abilități sunt utile în contextul interviurilor motivaționale. Stabilirea structurii sau stabilirea unei agende pentru vizită ajută furnizorii să se concentreze asupra pregătirii pentru schimbare și asupra proceselor adecvate de schimbare a comportamentului. [127] Structura recomandată este de a pune o întrebare care determină disponibilitatea pentru schimbare, de a asculta răspunsurile pacienților și de a oferi informații care ar putea ajuta pacienții să se deplaseze de-a lungul continuumului schimbării. Odată ce furnizorii de asistență medicală au împărtășit informații cu pacienții, aceștia pot cere pacienților să împărtășească înțelegerea sau interpretarea informațiilor furnizate. [131]

Alte strategii importante atunci când sunt angajate în interviuri motivaționale includ evaluarea importanței schimbării discutate, împreună cu nivelul de încredere al pacienților în

capacitatea lor de a face schimbarea și, în final, încercarea de a crește motivația pacienților pentru schimbare. [127, 135] Pregătirea pentru schimbare este influențată de cât de importante percep indivizii schimbarea, precum și de cât de încrezători sunt că pot face schimbarea.

Pentru furnizorii de servicii medicale, este necesară evaluarea importanței și a încrederii în ceea ce privește un obiectiv de schimbare reciproc agreabil. De exemplu, „Pe o scară de la 1 la 10, cu 10 fiind cea mai mare, cât de important este pentru dvs. să vă mențineți nivelul zahărului din sânge în intervalul normal în fiecare zi?” În

TABLE 12-4 Stages of Readiness to Change with Sample Motivational Interviewing Questions to Favorably Modify Patient's Behaviors (e.g., Weight Reduction)

STAGE OF CHANGE	PATIENT STATEMENT OR BELIEF	HEALTHCARE PROVIDER INTERVENTION
Precontemplation	I am comfortable at my current weight.	I am worried about the effect that your weight is having on other health factors, and although you aren't ready to discuss weight loss strategies today, I would like to discuss this issue the next time we meet, okay?
Contemplation	I would like to lose weight, but I don't know where to begin.	What do you like least about your current habits? Which habit can you see yourself changing first? How might you set things up in your life to be able to do so?
Preparation	I am going to buy a gym membership next month so that I can start exercising 3 days per week.	It sounds like you have decided that physical activity is the most important thing to change right now. What can you do now to help ensure that you will be able to go to the gym 3 days per week like you stated you want to do?
Action	I have gotten all of the junk food out of the house so that I can focus on eating healthier foods without any temptations.	That's wonderful. What are some other barriers that you find get in the way of making healthy eating choices on a consistent basis?
Maintenance	I have been going to the gym 3-5 times weekly and am no longer eating fast food. I have been able to sustain these behaviors for the past 6 months.	It sounds like you have been able to maintain positive changes with your eating habits and physical activity for quite a long time. Do you worry about particular triggers that might tempt you to engage in old, unhealthy behaviors? If so, have you thought about how to combat the triggers if they arise?
Relapse	Things got so busy at work that I started stopping for fast food on my way home from work and I have regained some of the weight I lost this past year.	It sounds like you were able to identify the trigger that led you off target. What are some things you can do to balance work demands while continuing to engage in the healthier new behaviors you have been working toward creating as habits that you would like to last for life?
Exit	I have maintained my current weight for the past 2 years and I don't see myself ever going back to my old ways.	If you were giving someone else advice regarding how to maintain consistent healthy choices, what would you tell him or her?

evaluând nivelul de importanță pentru realizarea unei schimbări, este obișnuit să apară rezistență. Dacă un pacient evaluează nivelul de importanță sub 7, aceasta sugerează că furnizorul de asistență medicală poate trece prea repede în abordare.

Odată ce a fost stabilit un nivel de importanță, este de asemenea posibil să se utilizeze ratingul pentru a crește nivelul de motivație al pacientului de a se angaja în schimbare, cerându-i să detalieze de ce a evaluat importanța la nivelul anume ales. Indiferent dacă evaluarea este mai mare sau mai mică în interval, pot fi adresate întrebări pentru a consolida sau a schimba ratingul în sus. De exemplu, „Deși ați indicat că doriți să acordați mai multă atenție fluctuației glicemiei pe parcursul zilei, când v-am rugat să evaluați importanța monitorizării zilnice a zahărului din sânge, ați evaluat importanța ca 6. De ce ar fi nevoie pentru a crește nivelul de importanță la 7 sau 8?"

Metode similare pot fi utilizate pentru a determina nivelul de încredere al pacienților pentru a face o schimbare de comportament. Încă o dată, un rating de încredere sub 7 sugerează necesitatea de a determina ce ar fi necesar pentru a crește nivelul de încredere că schimbarea poate fi făcută cu succes. Fără un nivel mai mare de încredere, pacienții sunt susceptibili de a eșua în efortul lor de a schimba comportamentele.

Utilizarea Schimbării Discuții în interviurile motivaționale

Discuțiile privind schimbarea includ declarații făcute de pacienți care sugerează luarea în considerare a schimbării, motivația pentru schimbare sau angajamentul față de schimbare. Acronimul DARN CAT poate ajuta furnizorii de servicii medicale să-și amintească diferitele tipuri de declarații și semnificațiile acestora. Primele patru tipuri de discuții despre schimbare, reprezentate de *DARN,* reflectă angajamentul prealabil față de schimbare (dorință, capacitate, motiv, nevoie). Pot exista conflicte sau ambivalențe observate între tipurile de declarații, care sunt adesea asociate cu cuvântul conector *dar*. De exemplu, „Vreau să [doresc], *dar* nu pot [capacitate]". [140, 141] Ultimele trei tipuri de discuții despre schimbare, reprezentate de *CAT,* reflectă angajamentul față de schimbare (angajament, activare, luare de pași).

Pe scurt, interviurile motivaționale oferă furnizorilor de servicii medicale o abordare terapeutică a problemelor legate de schimbarea comportamentului legate de sănătate, care permite o înțelegere reciprocă sporită cu privire la percepțiile și experiența pacienților, precum și metode de creștere a importanței, încrederii și motivației în ceea ce privește efectuarea de schimbări comportamentale și dezvoltarea unui plan de acțiune pentru a obține succesul pe termen lung.

Tabelul 12-4 combină modelul transteoretic al etapelor schimbării și strategiile de interviu motivațional pentru a ilustra modul în care cele două modele pot fi utilizate împreună unul cu celălalt. [143] Obiectivele de pierdere în greutate sunt folosite ca exemple pentru intervenții pentru toate etapele.

Terapii minte-corp bazate pe dovezi Cercetările demonstrează reducerea riscului atât pentru evenimente cardiovasculare, cât și pentru mortalitate atunci când tehnicile de reducere a stresului sunt utilizate de către pacienți. [125] Cu toate acestea, medicina tradițională nu oferă adesea abordări integrative pentru reducerea stresului. Furnizorii de asistență medicală pot recomanda opțiuni precum meditația, yoga, reducerea stresului bazată pe mindfulness, deținerea de animale de companie, imagini ghidate, biofeedback și tai chi sau combinații ale acestora, toate acestea fiind asociate cu reduceri semnificative ale stresului și ale bolilor legate de stres. [125, 142] Multe dintre aceste metode pot fi predate de furnizorii de asistență medicală, învățate în medii identificate de furnizorii de asistență medicală și oferite pacienților cu risc, inclusiv celor cu diabet.

REZUMAT

Tratamentul BCV a evoluat de la modificări simple ale stilului de viață în anii 1960, concentrate în mare parte pe o „dietă prudentă” și exerciții fizice regulate, la o serie de intervenții medicale și de revascularizare costisitoare care prea adesea nu reușesc să abordeze cauzele care stau la baza - obiceiuri alimentare slabe, inactivitate fizică și fumatul de țigară. INTERHEART

Studiul a examinat factorii de risc asociați cu primul infarct miocardic acut în 52 de țări, inclusiv 15.152 de pacienți și 14.820 de control. [144] Cinci factori de risc (lipide anormale, fumat, hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate abdominală) au reprezentat aproximativ 80% din riscul atribuibil populației la bărbați și femei. În mod similar, Khot și colegii [145] și Groenlanda și colegii [146] au examinat datele din 14 studii clinice randomizate și trei studii de cohortă prospective și au raportat că mai mult de 80% dintre pacienții care au dezvoltat CHD și 87% sau mai mulți dintre pacienții care au suferit un eveniment coronarian fatal au avut o expunere antecedentă la cel puțin unul dintre cei patru factori de risc cardiovascular convenționali (fumatul de țigară, dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat). În mod colectiv, aceste date și alte rapoarte recente [147, 148] sugerează că o concentrare mai riguroasă asupra acestor factori de risc și a comportamentelor de stil de viață care îi promovează are un mare potențial de a reduce povara BCV aterosclerotică. Beneficiile suplimentare includ o reducere a simptomelor de angină pectorală , scăderea semnelor sau simptomelor ischemiei miocardice induse de efort, mai puține evenimente cardiace recurente, o îmbunătățire a calității vieții și reducerea nevoii de revascularizare coronariană.

Problema nu este informația, ci metodele, motivația și schimbările comportamentale. [149] În consecință, pacienții cu diabet ar trebui direcționați către programe cuprinzătoare concepute pentru a schimba comportamentul și a facilita reducerea riscului cardiovascular, cu utilizarea de intervenții personalizate pentru a evita sau a atenua barierele în calea participării și aderării. Provocarea este a ta!

Referințe

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, și colab: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2006: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral, *Circulation* 113(6):e85 – e151, 2006.
2. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL și colab.: Tendințe seculare în factorii de risc ale bolilor cardiovasculare în funcție de indicele de masă corporală la adulții din SUA, *JAMA* 293(15):1868 – 1874, 2005.
3. Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB: Dincolo de factorii de risc consacrați și noi: factori de risc pentru stilul de viață pentru boli cardiovasculare, *Circulation* 117(23):3031 – 3038, 2008.
4. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA și colab.: Prognoza viitorului bolilor cardiovasculare în Statele Unite: o declarație de politică de la American Heart Association, *Circulation* 123 (8):933 – 944, 2011.
5. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, et al: Valoarea prevenției primordiale și primare pentru bolile cardiovasculare: o declarație de politică de la American Heart Association, *Circulation* 124 (8): 967 – 990, 2011.
6. Asch DA, Muller RW, Volpp KG: Automated hovering in health care — watching over the 5000 hours, *N Engl J Med* 367(1):1 – 3, 2012.
7. Marvasti FF, Stafford RS: De la îngrijirea bolnavilor la îngrijirea sănătății — reinginerirea prevenției în sistemul american, *N Engl J Med* 367(10):889 – 891, 2012.
8. Schroeder SA: Lectură Shattuck. Putem face mai bine — îmbunătățirea sănătății poporului american, *N Engl J Med* 357(12):1221 – 1228, 2007.
9. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM și colab: Factori de stil de viață sănătos în prevenirea primară a bolii coronariene în rândul bărbaților: beneficii în rândul utilizatorilor și neutilizatorilor de medicamente hipolipemiante și antihipertensive, *Circulation* 114(2):160 – 167, 2006.
10. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, et al: Obesity: impact on cardiovascular disease, *Circulation* 98(14):1472 – 1476, 1998.
11. Wilson PW, D ' Agostino RB, Sullivan L, et al: Supraponderalitatea și obezitatea ca factori determinanți ai riscului cardiovascular: experiența Framingham, *Arch Intern Med* 162(16):1867 – 1872, 2002.
12. Lew EA, Garfinkel L: Variații ale mortalității în funcție de greutate la 750.000 de bărbați și femei, *J Chronic Dis* 32(8):563 – 576, 1979.
13. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, et al: International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): un studiu al circumferinței taliei, bolilor cardiovasculare și diabetului zaharat la 168.000 de pacienți de îngrijire primară din 63 de țări, *Circulation* 116(17):1942 – 1951, 2007.
14. Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui: Orientări clinice privind identificarea, evaluarea și tratamentul supraponderalității și obezității la adulți. Raportul de dovezi, Publicația NIH nr. 98-4083 Bethesda, MD, septembrie 1998, National Institutes of Health.
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Sindromul metabolic - o nouă definiție la nivel mondial. O declarație de consens de la Federația Internațională de Diabet, *Diabet Med* 23(5):469 – 480, 2006.
16. Bray GA, Clearfield MB, Fintel DJ, et al: Supraponderalitatea și obezitatea: patogeneza riscului cardiometabolic, *Clin Cornerstone* 9(4):30 – 40, 2009, discuția 41 – 2.
17. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G și colab., pentru colaborarea Emerging Risk Factors: Concentrația de proteină C-reactivă și riscul de boală coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate: metaanaliză individuală a participantului, *Lancet* 375(9709):132 – 140, 2010.
18. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, și colab: Managementul greutății prin modificarea stilului de viață pentru prevenirea și gestionarea diabetului de tip 2: justificare și strategii: o declarație a Asociației Americane de Diabet, a Asociației Nord-Americane pentru Studiul Obezității și a Societății Americane pentru Nutriție Clinică, *Diabetes Care* 27(8): 2067 – 20043.
19. Janosz KE, Zalesin KC, Miller WM și colab.: Impactul pierderii în greutate chirurgicale și nechirurgicale asupra rezoluției diabetului și reducerii riscului cardiovascular, *Curr Diab Rep* 9(3):223 – 228, 2009.
20. Goldstein DJ: Efecte benefice asupra sănătății ale pierderii modeste în greutate, *Int J Obes Relat Metab Disord* 16 (6):397 – 415, 1992.
21. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ: AGA Technical Review on obezity, *Gastroenterology* 123:882 – 932, 2002.
22. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ și colab.: Comparația dietelor de slăbire cu diferite compoziții de grăsimi, proteine și carbohidrați, *N Engl J Med* 360(9):859 – 873, 2009.
23. Asociația Americană de Diabet: Standarde de îngrijire medicală în diabet — 2013, *Diabetes Care* 36 (Supliment 1): S11 – S66, 2013.
24. Asociația Americană de Diabet, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al: Recomandări și intervenții nutriționale pentru diabet: o declarație de poziție a Asociației Americane de Diabet, *Diabetes Care* 31 (Suppl 1): S61 – S78, 2008.
25. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al: Ghidurile dietetice AHA: revizuire 2000: O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Comitetul de nutriție al Asociației Americane a Inimii, *Circulation* 102(18):2284 – 2299, 2000.
26. Rezumat executiv al celui de-al treilea raport al Grupului de experți al Programului Național de Educație pentru Colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulți (panoul de tratament pentru adulți III), *JAMA* 285(19):2486 – 2497, 2001.
27. Metz JA, Stern JS, Kris-Etherton P, et al: Un studiu randomizat de scădere în greutate îmbunătățită cu un plan de masă pregătit la pacienții supraponderali și obezi: impactul asupra reducerii riscului cardiovascular, *Arch Intern Med* 160(14):2150 – 2158, 2000.
28. Haynes RB, Kris-Etherton P, McCarron DA și colab.: Plan de masă pregătit din punct de vedere nutrițional pentru a reduce factorii de risc cardiovascular: un studiu clinic randomizat, *JAm Diet Assoc* 99(9):1077 – 1083, 1999.
29. Pi-Sunyer FX, Maggio CA, McCarron DA, et al: Trial randomizat multicentric al unui program cuprinzător de mese preparate în diabetul de tip 2, *Diabetes Care* 22(2):191 – 197, 1999.
30. Quinn Rothacker D: Autogestionarea de cinci ani a greutății folosind înlocuitori de masă: comparație cu controalele potrivite în Wisconsin rural, *Nutriție* 16(5):344 – 348, 2000.
31. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Johnson TD, et al: Metabolic and weight-loss effects of a long term dietery intervention in obeze patients, *Am J Clin Nutr* 69(2):198 – 204, 1999.
32. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Johnson TD și colab: Efectele metabolice și de scădere în greutate ale intervenției dietetice pe termen lung la pacienții obezi: rezultate de patru ani, *Obes Res* 8(5):399 – 402, 2000.
33. Yip I, Go VL, DeShields S, și colab.: înlocuitori de masă lichide și control glicemic la pacienții obezi cu diabet de tip 2, *Obes Res* 9 (Suppl 4): 341S – 347S, 2001.
34. Grupul de cercetare Look AHEAD: Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabet, *N Engl J Med* 369(2):145 – 154, 2013.
35. Pastors JG, Warshaw H, Daly A și colab.: Dovezile pentru eficacitatea terapiei nutriționale medicale în managementul diabetului, *Diabetes Care* 25(3):608 – 613, 2002.
36. Pastori JG, Franz MJ, Warshaw H, et al: Cât de eficientă este terapia nutrițională medicală în îngrijirea diabetului? *JAm Diet Assoc* 103(7):827 – 831, 2003.
37. Smith SC Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, et al: AHA/ACCF terapie secundară de prevenire și reducere a riscului pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2011; un ghid de la American Heart Association și American College of Cardiology Foundation, *Circulation* 124(22):2458 – 2473, 2011.
38. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al Comitetului Național Mixt pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7, *JAMA* 289(19):2560 – 2572, 2003.
39. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al: Asocierea tensiunii arteriale sistolice cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 36): studiu observațional prospectiv, *BMJ* 321(7258):412 – 419, 2000.
40. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH și colab.: Indicele glicemic al alimentelor: o bază fiziologică pentru schimbul de carbohidrați, *Am J Clin Nutr* 34(3):362 – 366, 1981.
41. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, et al: Dietele cu indice glicemic scăzut în managementul diabetului: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *Diabetes Care* 26(8):2261 – 2267, 2003.
42. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, et al: Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine: The National Academies. Aporturi de referință dietetice pentru energie, carbohidrați, fibre, grăsimi, acizi grași, colesterol, proteine și aminoacizi, *JAm Diet Assoc* 102(11):1621 – 1630, 2002.
43. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al: Efectele dietelor sărace în carbohidrați versus dietele convenționale de slăbire la adulții cu obezitate severă: urmărirea pe un an a unui studiu randomizat, *Ann Intern Med* 140 (10): 778 – 785, 2004.
44. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al: Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. DASH Collaborative Research Group, *N Engl J Med* 336(16):1117 – 1124, 1997.
45. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab.: Efecte asupra tensiunii arteriale a sodiului alimentar redus și dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). DASH-Sodium Collaborative Research Group, *N Engl J Med* 344(1):3 – 10, 2001.
46. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al: Efectele asupra lipidelor din sânge ale unei diete de scădere a tensiunii arteriale: Studiul DASH (Dieary Approaches to Stop Hypertension), *Am J Clin Nutr* 74(1):80 – 89, 2001.
47. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML și colab.: Aderarea la o dietă în stil DASH și riscul de boală coronariană și accident vascular cerebral la femei, *Arch Intern Med* 168(7):713 – 720, 2008.
48. Wang C, Harris WS, Chung M, et al: n-3 Acizii grași din pește sau suplimente cu ulei de pește, dar nu acidul alfa-linolenic, beneficiază de rezultatele bolilor cardiovasculare în studiile de prevenire primară și secundară: o revizuire sistematică, *Am J Clin Nutr* 84(1):5-17 , 2006.
49. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al: Asocierea între suplimentarea cu acizi grași omega-3 și riscul de evenimente majore de boli cardiovasculare: o revizuire sistematică și meta-analiză, *JAMA* 308 (10): 1024 – 1033, 2012.
50. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, et al, pentru Risk and Prevention Study Collaborative Group: N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors, *N Engl J Med* 368 (19):1800 – 1808, 2013.
51. Moy CS, LaPorte RE, Dorman JS și colab.: Mortalitatea diabetului zaharat insulino-dependent. Riscul fumatului, *Circulation* 82(1):37 – 43, 1990.
52. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS și colab.: Riscul de accident vascular cerebral la persoanele cu diabet de tip 2 în Marea Britanie: un studiu folosind baza de date de cercetare de practică generală, *Diabetologia* 49(12):2859 – 2865, 2006.
53. Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE și colab.: Fumatul și mortalitatea în rândul femeilor cu diabet zaharat de tip 2: cohorta Studiului de sănătate a asistentelor , *Diabetes Care* 24(12):2043 – 2048, 2001.
54. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al: Insulin resistance and cigarette smoking, *Lancet* 339(8802):1128 – 1130, 1992.
55. Lundman BM, Asplund K, Norberg A: Fumatul și controlul metabolic la pacienții cu diabet zaharat dependent de insulină, *J Intern Med* 227(2):101 – 106, 1990.
56. Hofer SE, Rosenbauer J, Grulich-Henn J, et al: Grupul de studiu DPV-Wiss: Fumatul și controlul metabolic la adolescenții cu diabet de tip 1, *J Pediatr* 154(1):20 – 23 e1, 2009.
57. Zoppini G, Targher G, Cacciatori V, et al: Fumatul cronic de țigări este asociat cu niveluri crescute ale moleculei de aderare intercelulară circulantă în plasmă l la pacienții tineri cu diabet de tip 1, *Diabetes Care* 22(11):1871 – 1874, 1999.
58. Ranney L, Melvin C, Lux L și colab.: Revizuire sistematică: strategii de intervenție pentru renunțarea la fumat pentru adulți și adulți din populații speciale, *Ann Intern Med* 145(11):845 – 856, 2006.
59. Fiore MC, Jaen CR: Un plan clinic pentru a accelera eliminarea consumului de tutun, *JAMA* 299 (17):2083 – 2085, 2008.
60. Chakravarthy MV, Booth FW: Subiecte fierbinți: exerciții fizice, Philadelphia, 2003, Hanley și Belfus (Elsevier).
61. Kelley DE, Goodpaster BH: Efectele activității fizice asupra acțiunii insulinei și toleranței la glucoză în obezitate, *Med Sci Sports Exerc* 31 (11 Suppl): S619 – S623, 1999.
62. Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, et al: Efectul antrenamentului de rezistență și forță pe termen lung

asupra controlului metabolic și elasticității arteriale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Am J Cardiol* 103(7):972 – 977, 2009.

63. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A şi colab.: Efectul unei strategii de intervenţie a exerciţiilor fizice intensive asupra factorilor de risc cardiovascular modificabili la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2: un studiu controlat randomizat: Studiul Italian de Diabet şi Exerciţiu (EDES), *Arch Intern Med* 170 (20): 1794 – 1803, 2010.
64. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P şi colab.: Modificările în condiţia fizică prezic îmbunătăţiri ale factorilor de risc cardiovascular modificabili, independent de pierderea în greutate corporală la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2 care participă la Studiul Italian de Diabet şi Exerciţiu (IDES), *Diabetes Care* 35 (6):1347 – 1354, 2012.
65. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK şi colab.: Sfaturi privind activitatea fizică numai sau antrenament cu exerciţii structurate şi asociere cu nivelurile de HbA1c în diabetul de tip 2: o revizuire sistematică şi meta-analiza, *JAMA* 305(17):1790 – 1799, 2011.
66. Chudyk A, Petrella RJ: Efectele exerciţiului asupra factorilor de risc cardiovascular în diabetul de tip 2: o meta-analiză, *Diabetes Care* 34(5):1228 – 1237, 2011.
67. Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML şi colab.: Asociaţia statutului de greutate cu mortalitatea la adulţii cu diabet zaharat incident, *JAMA* 308(6):581 – 590, 2012.
68. Florez H, Castillo-Florez S: Dincolo de paradoxul obezităţii în diabet: fitness, grasime şi mortalitate, *JAMA* 308(6):619 – 620, 2012.
69. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al: Relaţia dintre fitness cardiorespirator scăzut şi mortalitate la bărbaţii cu greutate normală, supraponderali şi obezi, *JAMA* 282(16):1547 – 1553, 1999.
70. Fogelholm M: Activitatea fizică, fitness şi grasime: relaţii cu mortalitatea, morbiditatea şi factorii de risc de boală. O revizuire sistematică, *Obes Rev* 11(3):202 – 221, 2010.
71. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, et al: IMC-paradoxul mortalităţii şi fitness la bărbaţii afro-americani şi caucazieni cu diabet de tip 2, *Diabetes Care* 35(5):1021 – 1027, 2012.
72. Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT şi colab: Fitness-ul cardiorespirator atenuează riscul metabolic independent de grăsimea abdominală subcutanată şi viscerală la bărbaţi, *Diabetes Care* 28(4):895 – 901, 2005.
73. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, et al: Fitness cardiorespirator scăzut şi inactivitate fizică ca predictori ai mortalităţii la bărbaţii cu diabet zaharat de tip 2, *Ann Intern Med* 132(8):605 – 611, 2000.
74. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, et al: Fitness cardiorespiratory and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabet, *Arch Intern Med* 165 (18): 2114 – 2120, 2005.
75. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al: Activitatea fizică şi mortalitatea la persoanele cu diabet zaharat: un studiu prospectiv şi meta-analiză, *Arch Intern Med* 172(17):1285 – 1295, 2012.
76. Lyerly GW, Sui X, Lavie CJ, et al: Asocierea dintre fitness cardiorespirator şi riscul de mortalitate pentru orice cauză în rândul femeilor cu glucoză a jeun afectată sau diabet zaharat nediagnosticat, *Mayo Clin Proc* 84(9):780 – 786, 2009.
77. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, et al: Schimbarea stilului de viaţă şi mobilitatea la adulţii obezi cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 366(13):1209 – 1217, 2012.
78. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, et al: Mersul pe jos în comparaţie cu activitatea fizică viguroasă şi riscul de diabet de tip 2 la femei: un studiu prospectiv, *JAMA* 282(15):1433 – 1439, 1999.
79. Tuomilehto J, Lindstro€m J, Eriksson JG, et al: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance, *N Engl J Med* 344(18):1343 – 1350, 2001.
80. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE şi colab.: Reducerea incidenţei diabetului de tip 2 cu intervenţie în stilul de viaţă sau metformin, *N Engl J Med* 346(6):393 – 403, 2002.
81. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al: Relaţia dintre mersul pe jos şi mortalitatea printre adulţii din SUA cu diabet, *Arch Intern Med* 163(12):1440 – 1447, 2003.
82. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C şi colab.: Activitatea fizică şi riscul de evenimente cardiovasculare la femeile diabetice, *Ann Intern Med* 134(2):96 – 105, 2001.
83. Hu FB, Manson JE: Mersul pe jos: cel mai bun medicament pentru diabet? *Arch Intern Med* 163(12):1397 – 1398, 2003.
84. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ şi colab.: Activitatea fizică şi incidenţa bolii coronariene, *Annu Rev Public Health* 8:253 – 287, 1987.
85. Berlin JA, Colditz GA: O meta-analiză a activităţii fizice în prevenirea bolii coronariene, *Am J Epidemiol* 132(4):612 – 628, 1990.
86. Green DJ, O ' Driscoll G, Joyner MJ, et al: Exerciţiul şi reducerea riscului cardiovascular: timpul pentru a actualiza raţiunea exerciţiului? *J Appl Physiol* 105(2):766 – 768, 2008.
87. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL: Efectele exerciţiilor zilnice asupra susceptibilităţii la moartea subită cardiacă, *Circulation* 69(6):1182 – 1189, 1984.
88. Hull SS Jr., Vanoli E, Adamson PB, et al: Exercise training conferă protecţie anticipativă împotriva morţii subite în timpul ischemiei miocardice acute, *Circulation* 89(2):548 – 552, 1994.
89. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al: Strategii adecvate de intervenţie a activităţii fizice pentru pierderea în greutate şi prevenirea recăpătării în greutate pentru adulţi, *Med Sci Sports Exerc* 41(2):459 – 471, 2009.
90. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al: Standarde de exerciţii pentru testare şi antrenament: o declaraţie ştiinţifică de la Asociaţia Americană a Inimii, *Circulaţie* http://dx.doi.org/10.1161/CIR. 0b013e31829b5b44 2013 [Epub înainte de tipărire].
91. American College of Sports Medicine: *ACSM ' s guidelines for exercise testing and prescription*, ed 8, Philadelphia, 2010, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins pp. 233 – 234.
92. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al: Exerciţiu şi evenimente cardiovasculare acute: plasarea riscurilor în perspectivă: o declaraţie ştiinţifică de la Consiliul American Heart Association pentru Nutriţie, Activitate Fizică şi Metabolism; Consiliul American Heart Association pentru Cardiologie Clinică; Colegiul American de Medicină Sportivă, *Circulation* 115(17):2358 – 2368, 2007.
93. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al: Exerciţiu de rezistenţă la persoanele cu şi fără boală cardiovasculară: actualizare 2007: o declaraţie ştiinţifică de la Consiliul American Heart Association pentru Cardiologie Clinică şi Consiliul pentru Nutriţie, Activitate Fizică şi Metabolism, *Circulation* 116(5):572 – 584, 2007.
94. FitzGerald SJ, Barlow CE, Kampert JB, et al: Fitness musculare şi mortalitate în toate cauzele: observaţii prospective, *J Phys Act Health* 1(1): 7 – 18, 2004.
95. Pollock ML, Miller HS Jr., Janeway R, şi colab.: Efectele mersului asupra compoziţiei corporale şi a funcţiei cardiovasculare a omului de vârstă mijlocie, *J Appl Physiol* 30(1):126 – 130, 1971.
96. Evans BW, Cureton KJ, Purvis JW: Răspunsuri metabolice şi circulatorii la mers şi jogging în apă, *Res Q* 49(4):442 – 449, 1978.
97. Shoenfeld Y, Keren G, Shimoni T, et al: Walking. O metodă pentru îmbunătăţirea rapidă a fitnessului fizic, *JAMA* 243(20):2062 – 2063, 1980.
98. Franklin BA, Gordon NF, editori: Diagnostic şi management contemporan în exerciţiul cardiovascular, Newtown, PA, 2009, Handbooks in Health Care Co.
99. Braith RW, Stewart KJ: Antrenamentul cu exerciţii de rezistenţă: rolul său în prevenirea bolilor cardiovasculare, *Circulation* 113(22):2642 – 2650, 2006.
100. McCartney N, McKelvie RS, Martin J şi colab.: Atenuarea indusă de antrenamentul cu greutăţi a răspunsului circulator al bărbaţilor în vârstă la ridicarea greutăţilor, *J Appl Physiol* 74(3):1056 – 1060, 1993.
101. Hickson RC, Rosenkoetter MA, Brown MM: Efectele antrenamentului de forţă asupra puterii aerobe şi a rezistenţei pe termen scurt, *Med Sci Sports Exerc* 12(5):336 – 339, 1980.
102. Feigenbaum MS, Pollock ML: Antrenamentul de forţă: justificarea ghidurilor actuale pentru programele de fitness pentru adulţi, *Phys Sportsmed* 25(2):44 – 63, 1997.
103. Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane al Statelor Unite: Activitate fizică şi sănătate: un raport al chirurgului general, Atlanta, GA, 1996, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, Centrul Naţional pentru Boli Cronice şi Promovarea Sănătăţii.
104. Dunn AL, Marcus BH, Kampert JB şi colab.: Comparaţia stilului de viaţă şi a intervenţiilor structurate pentru a creşte activitatea fizică şi fitnessul cardiorespirator: un studiu randomizat, *JAMA* 281 (4): 327 – 334, 27 ianuarie 1999.
105. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ şi colab.: Efectele activităţii stilului de viaţă vs exerciţiul aerobic structurat la femeile obeze: un studiu randomizat, *JAMA* 281(4):335 – 340, 1999.
106. Dunn AL, Andersen RE, Jakicic JM: Intervenţii de activitate fizică în stilul de viaţă. Istorie, efecte pe termen scurt şi lung şi recomandări, *Am J Prev Med* 15(4):398 – 412, 1998.
107. Pratt M: Beneficiile activităţii în stilul de viaţă versus exerciţiul structurat, *JAMA* 281(94):375 – 376, 1999.
108. Gordon NF, Kohl HW III, Blair SN: Exerciţiul în stil de viaţă: o nouă strategie de promovare a activităţii fizice pentru adulţi, *J Cardiopulm Rehabil* 13(3):161 – 163, 1993.
109. Levine JA: Nonexercise activity thermogenesis — liberating the life-force, *J Intern Med* 262 (3):273 – 287, 2007.
110. Bey L, Hamilton MT: Suprimarea activităţii lipoprotein lipazei musculare scheletice în timpul inactivităţii fizice: un motiv molecular pentru a menţine o activitate zilnică de intensitate scăzută, *J Physiol* 551 (Pt 2): 673 – 682, 2003.
111. Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK şi colab.: Variaţia interindividuală în alocarea posturii: rol posibil în obezitatea umană, *Science* 307(5709):584 – 586, 2005.
112. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al: Utilizarea pedometrelor pentru a creşte activitatea fizică şi a îmbunătăţi sănătatea: o revizuire sistematică, *JAMA* 298(19):2296 – 2304, 2007.
113. Leon AS, Norstrom J: Dovezi ale rolului activităţii fizice şi fitnessului cardiorespirator în prevenirea bolii coronariene, *Quest* 47(3):311 – 319, 1995.
114. Shahid SK, Schneider SH: Efectele exerciţiului asupra sindromului de rezistenţă la insulină, *Coron Artery Dis* 11 (2):103 – 109, 2000.
115. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al: Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins, *N Engl J Med* 347(19):1483 – 1492, 2002.
116. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, et al: Exerciţiu de antrenament pentru diabetul zaharat de tip 2: impact asupra riscului cardiovascular: o declaraţie ştiinţifică de la American Heart Association, *Circulation* 119 (25): 3244 – 3262, 2009.
117. Hordern MD, Dunstan DW, Prin JB şi colab.: Reţetă de exerciţii pentru pacienţii cu diabet de tip 2 şi pre-diabet: o declaraţie de poziţie de la Exercise and Sport Science Australia, *J Sci Med Sport* 15(1):25 – 31, 2012.
118. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al: American College of Sports Medicine stand stand. Cantitatea şi calitatea exerciţiilor pentru dezvoltarea şi menţinerea fitnessului cardiorespirator, musculo-scheletal şi neuromotor la adulţii aparent sănătoşi: îndrumări pentru prescrierea exerciţiilor, *Med Sci Sports Exerc* 43(7):1334 – 1359, 2011.
119. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ şi colab: Exerciţiu şi diabet de tip 2: Colegiul American de Medicină Sportivă şi Asociaţia Americană de Diabet: declaraţie comună de poziţie. Exerciţiu şi diabet de tip 2, *Med Sci Sports Exerc* 42(12):2282 – 2303, 2010.
120. Borghouts LB, Keizer HA: Exerciţiu şi sensibilitate la insulină: o revizuire, *Int J Sports Med* 21(1):1 – 12, 2000.
121. Blair SN, Kohl HW 3rd., Paffenbarger RS Jr., şi colab.: Aptitudinea fizică şi mortalitatea în toate cauzele. Un studiu prospectiv asupra bărbaţilor şi femeilor sănătoase, *JAMA* 262(17):2395 – 2401, 1989.
122. Martin BJ, Arena R, Haykowsky M, şi colab: Cardiovascular fitness and mortality after contemporary cardiac rehabilitation, *Mayo Clin Proc* 88(5):455 – 463, 2013.
123. Barnard RJ, MacAlpin R, Kattus AA, şi colab.: Răspunsul ischemic la exerciţiul brusc intens la bărbaţi sănătoşi, *Circulation* 48(5):936 – 942, 1973.
124. Dimsdale JE, Hartley LH, Guiney T şi colab.: Postexercise peril. Catecolaminele plasmatice şi exerciţiul , *JAMA* 251(5):630 – 632, 1984.
125. Guarneri M, Mercado N, Suhar C: Integrative approaches for cardiovascular disease, *Nutr Clin Pract* 24(6):701 – 708, 2009.
126. Salmela S, Poskiparta M, Kasila K şi colab.: Intervenţii dietetice bazate pe model transteoretic în îngrijirea primară: o revizuire a dovezilor în diabet, *Health Educ Res* 24(2):237 – 252, 2009.
127. Van Nes M, Sawatzky JA: Îmbunătăţirea sănătăţii cardiovasculare cu interviu motivaţional: o perspectivă a asistentei medicale, *J Am Acad Nurse Pract* 22(12):654 – 660, 2010.
128. Angermayr L, Melchart D, Linde K: Intervenţii multifactoriale ale stilului de viaţă în prevenirea primară şi secundară a bolilor cardiovasculare şi a diabetului zaharat de tip 2 - o revizuire sistematică a studiilor controlate randomizate, *Ann Behav Med* 40(1):49 – 64, 2012.
129. Hardcastle S, Taylor A, Bailey M, et al: Un studiu controlat randomizat privind eficacitatea unei intervenţii de consiliere bazate pe asistenţa medicală primară privind activitatea fizică, dieta şi factorii de risc pentru CHD, *Patient Educ Couns* 70(1):31 – 39, 2008.
130. Prochaska JO, DiClemente CC: Abordarea transteoretică: traversarea limitelor tradiţionale ale terapiei, Homewood, IL, 1984, Dow Jones-Irwin.
131. Rollnick S, Mason P, Butler C: Schimbarea comportamentului de sănătate: un ghid pentru practicieni, Edinburgh, 1999, Churchill Livingstone.
132. Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE şi colab.: Interviu motivaţional pentru a îmbunătăţi pierderea în greutate la pacienţii supraponderali şi/sau obezi: o revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *Obes Rev* 12(9):709 – 723, 2011.
133. Thompson DR, Chair SY, Chan SW, et al: Interviul motivaţional: o abordare utilă pentru îmbunătăţirea - sănătăţii cardiovasculare? *J Clin Nurs* 20(9 – 10):1236 – 1244, 2011.
134. Antiss T: Interviu motivaţional în îngrijirea primară, *J Clin Psychol Med Settings* 16(1):87 – 93, 2009.
135. Greaves C, Sheppard K, Evans P: Interviu motivaţional pentru schimbarea stilului de viaţă, *Diabetes Prim Care* 12(3):178 – 182, 2010.
136. Burke LE, Fair J: Promovarea prevenţiei: seturi de abilităţi şi atribute ale furnizorilor de asistenţă medicală care oferă intervenţii comportamentale, *J Cardiovasc Nurs* 18(4):256 – 266, 2003.
137. Sonntag U, Wiesner J, Fahrenkrog S, şi colab.: Interviu motivaţional şi luarea deciziilor partajate în îngrijirea primară, *Patient Educ Couns* 87(1):62 – 66, 2012.
138. Miller WR, Rollnick S: Interviul motivaţional: pregătirea oamenilor pentru schimbare, ed 2, New York, 2002, Guilford Press.
139. Miller WR, Rollnick S: Zece lucruri pe care interviul motivaţional nu este, *Behav Cogn Psychother* 37 (2):129 – 140, 2009.
140. Rollnick S, Miller WR, Butler CC: Interviu motivaţional în îngrijirea sănătăţii: ajutarea pacienţilor să-şi schimbe comportamentul, New York, 2008, The Guilford Press.
141. Levensky ER, Forcehimes A, O ' Donohue WT, et al: Interviul motivaţional: o abordare bazată pe dovezi pentru consiliere ajută pacienţii să urmeze recomandările de tratament, *Am J Nurs* 107 (10):50 – 58, 2007.
142. Lorig K, Holman H, Sobel D şi colab.: Trăirea unei vieţi sănătoase cu afecţiuni cronice: autogestionarea bolilor de inimă, artrită, diabet, astm, bronşită, emfizem şi altele, ed 3, Boulder, CO, 2006, Bull Publishing Company.
143. Steinberg M: Perspective clinice asupra interviurilor motivaţionale în îngrijirea diabetului, *Diabetes Spec trum* 24(3):179 – 181, 2011.
144. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al: Efectul factorilor de risc potenţial modificabili asociaţi cu infarctul miocardic în 52 de ţări (studiul INTERHEART): studiu cu caz controlat, *Lancet* 364(9438):937 – 952, 2004.
145. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalenţa factorilor de risc convenţionali la pacienţii cu boală coronariană, *JAMA* 290(7):898 – 904, 2003.
146. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, şi colab.: Factori de risc majori ca antecedente ale evenimentelor de boală coronariană fatale şi nonfatale, *JAMA* 290(7):891 – 897, 2003.
147. Canto JG, Iskandrian AE: Factori de risc majori pentru bolile cardiovasculare: dezmiţirea mitului „ doar 50% ” , *JAMA* 290(7):947 – 949, 2003.
148. Kannel WB, Vasan RS: Adverse Consequences of the 50% misconception, *Am J Cardiol* 103 (3):426 – 427, 2009.
149. Franklin BA, Vanhecke TE: Consilierea pacienţilor pentru a face modificări cardioprotective ale stilului de viaţă: strategii pentru succes, *Prev Cardiol* 11(1):50 – 55, 2008.

13 Efectul managementului glucozei asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet

Kasia J. Lipska și Silvio E. Inzucchi

MODIFICAREA EPIDEMIOLOGIEI DIABETULUI ȘI A BOLILOR CORONARIEI, 155
RELAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ A GLUCOZEI CU BOALA CORONARĂ, 155
Încercări de intervenții de scădere a glucozei, 157
Încercări ale intervențiilor de scădere a glicemiei în pre-diabet și diabet precoce, 159
„ CUM ” DE SCADERE A GLUCOZEI: DOVAȚA PENTRU MEDICAMENTE SPECIFICE ȘI CLASE DE MEDICAMENTE , 161 metformină, 162 sulfoniluree, 163
Tiazolidindione, 163
Insulină, 164
Terapii pe bază de incretină, 165 Alți agenți, 165
RISKS ASSOCIATED WITH ANTIHYPERGLYCEMIC MEDICATIONS, 167
Hypoglycemia, 167
Other Adverse Effects of Medications, 168
IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE, 168
REFERENCES, 169

Boala coronariană (CHD) este cea mai frecventă complicație vasculară a diabetului. Deoarece glucoza crescută definește diabetul și deoarece diabetul este un factor de risc bine recunoscut pentru CHD, strategiile care scad glucoza ar trebui, teoretic , să reducă riscul de evenimente CHD în diabet. În realitate, relația dintre strategiile de scădere a glicemiei și rezultatele cardiovasculare este complexă și sugerează că impactul intervențiilor asupra rezultatelor pacientului nu poate fi ușor prezis din efectele intervențiilor asupra măsurilor surogat (cum ar fi glucoza sau hemoglobina A1c, HbA1c). Într-adevăr, CHD poate preceda dezvoltarea diabetului, iar unii au sugerat că ambele afecțiuni (CHD și diabetul) au rădăcini genetice și de mediu comune și izvorăsc dintr-un „sol comun” (Fig. 13-1) (a se vedea, de asemenea, Capitolele 2 , 8 și 9).[2] Acest capitol descrie relația epidemiologică dintre glucoză și CHD, trece în revistă dovezile din studiile clinice privind efectele scăderii glicemiei asupra rezultatelor CHD , discută beneficiile și riscurile scăderii glicemiei cu anumite medicamente și în anumite populații de pacienți și încheie cu implicații pentru practica clinică.

MODIFICAREA EPIDEMIOLOGIEI DIABETULUI ŞI A BOLILOR CORONARIEI

Incidența generală și prevalența CHD au scăzut în Statele Unite în ultimele decenii, iar această scădere a fost însoțită de o scădere a mortalității asociate CHD.[3] Aceste tendințe au fost atribuite unui control mai bun al factorilor de risc cardiovascular și tratamentului în timpul și după sindroamele coronariene acute de-a lungul timpului, în primul rând cu utilizarea medicamentelor cu statine, managementul tensiunii arteriale și terapii antiplachetare. Spre deosebire de tendințele CHD, incidența și prevalența diabetului au crescut constant de-a lungul timpului, boala afectând acum aproape o treime dintre adulții mai în vârstă din SUA (65 de ani sau mai mult) (vezi, de asemenea, Capitolul 1). [3 , 4] În plus, adulții cu diabet zaharat trăiesc mai mult.[4] Ca rezultat, povara CHD atribuită diabetului este în creștere (vezi și Capitolul 7).[5] Aceste

schimbările în epidemiologia diabetului zaharat și a bolii coronariene au implicații importante. În primul rând, strategiile care atenuează riscul de CHD la pacienții cu diabet vor avea o importanță tot mai mare, deoarece bolile de inimă sunt din ce în ce mai mult o complicație a diabetului . În al doilea rând, aceste strategii vor fi aplicate unei populații îmbătrânite, cu o povară mare de comorbiditate și cu un risc mai mare de efecte adverse ale terapiei.

RELAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ A GLUCOZEI CU BOALA CORONARĂ

Mai multe studii au evaluat relația dintre diverși parametri de glucoză - glucoză a jeun, glucoză de 2 ore în timpul unui test oral de toleranță la glucoză sau nivelurile de HbA1c - și riscul de CHD la populațiile cu și fără diabet

Mai multe studii și o analiză de metaregresie au arătat că, la populațiile nondiabetice, există o relație gradată între nivelul inițial de glucoză a jeun și postprandial și apariția ulterioară a evenimentelor cardiovasculare pe parcursul a 12 ani de urmărire. [7] Asocierea este evidentă chiar și la niveluri sub pragurile diabetice. Cu toate acestea, deoarece HbA1c este testul preferat pentru monitorizarea controlului glicemiei în timpul managementului cronic al diabetului zaharat, datele rezumate aici se vor baza în principal pe acest parametru mic al glicemiei.

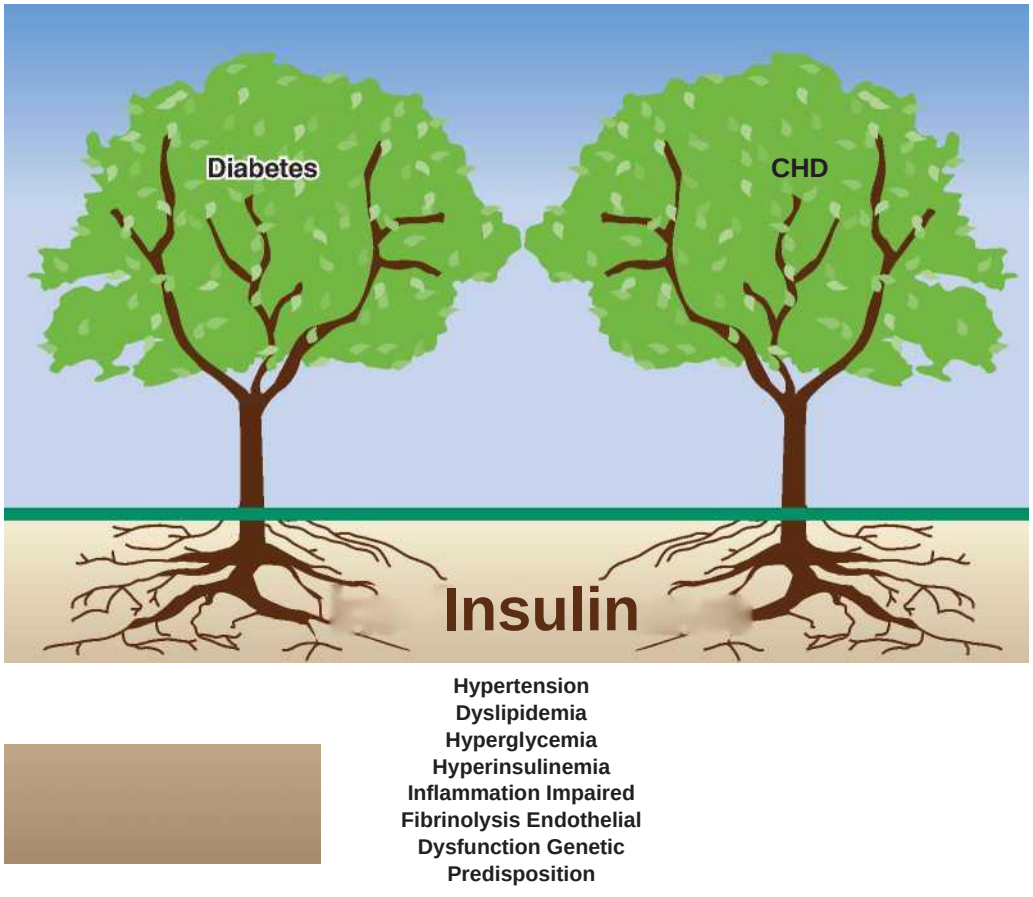


FIGURE 13-1 The "common soil" hypothesis of diabetes and coronary heart disease (CHD).

Creștere cu 25% a riscului relativ pentru CHD în rândul bărbaților și femeilor în modelele ajustate în funcție de vârstă și factori de risc. Mai mult, atunci când starea diabetului zaharat cunoscut și concentrația HbA1c au fost incluse în același model, diabetul nu a mai fost un predictor independent semnificativ al CHD, sugerând că riscul crescut de CHD în stările disglicemice este mediat de hiperglicemia însăși.

Valoarea prognostică a HbA1c a fost, de asemenea, evaluată în studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC) pe adulți din SUA fără antecedente de diabet sau boli cardiovasculare și cu până la 15 ani de urmărire. [9] Similar cu observațiile din studiul Norfolk, riscul de CHD a crescut cu valori mai mari ale HbA1c într-un mod continuu, independent de factorii clasici de risc cardiovascular. În comparație cu participanții la studiu cu HbA1c de 5% până la mai puțin de 5,5% (intervalul de referință), raportul de risc (HR) pentru CHD a fost crescut cu 23% la cei cu HbA1c de 5,5% până la mai puțin de 6%, 78% pentru HbA1c de 6% până la mai puțin de 6,5% și 915% sau mai mare pentru HbA1c. Deși, în mod clar, rolul cauzal al glucozei în dezvoltarea CHD nu a putut fi evaluat în acest studiu epidemiologic, rezultatele sugerează că HbA1c, chiar și în intervalul nondiabetic, poate fi un marker independent util al riscului cardiovascular.

Deși asocierea dintre nivelul HbA1c și CHD poate fi importantă din punct de vedere prognostic la persoanele nediabetice, pentru a înțelege efectul scăderii glicemiei asupra riscului de CHD, trebuie să examinăm datele la pacienții cu diabet. Un studiu observațional prospectiv al pacienților cu diabet de tip 2 înrolați în Studiul Prospectiv de Diabet al Regatului Unit (UKPDS)
a examinat relația dintre HbA1c și complicațiile cardiovasculare. Ei au descoperit că fiecare creștere de 1% a HbA1c actualizată a fost asociată cu o creștere de 14% a riscului relativ de infarct miocardic (IM; Fig. 13-2). [10] O meta -analiza a 13 studii de cohortă prospective despre HbA1c și bolile cardiovasculare la persoanele cu diabet (tip 1 sau 2) a sugerat că hiperglicemia cronică este asociată cu un risc crescut de boli cardiovasculare. Riscul relativ cumulat pentru boli cardiovasculare asociat cu o creștere cu 1% a HbA1c a fost de 1,18. Într-un subgrup de șase studii efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, o creștere cu 1% a HbA1c a fost asociată cu un risc relativ crescut cu 13% pentru CHD. [11] Criteriile de includere pentru meta-analiză nu au specificat tratamentul farmacologic pentru diabet; mai degrabă, acestea au fost studii observaționale care au implicat pacienți atât pe medicamente, cât și pe dietă. Aceste rezultate sugerează o creștere moderată a riscului cardiovascular cu creșterea HbA1c la adulții diabetici. Cu toate acestea, meta-analiză s-a bazat pe studii mici cu unele sugestii de eterogenitate a efectelor care nu au putut fi explorate în detaliu.

O analiză amplă a examinat datele din Baza de date de cercetare a practicii generale din Marea Britanie (GPRD) pe 27.965 de pacienți cu diabet de tip 2 a căror monoterapia orală a fost intensificată la terapia combinată orală și 20.005 a căror terapie orală a fost intensificată pentru a include insulina. [12] Rezultatele primare și secundare pentru cele două cohorte au fost mortalitatea de toate cauzele și, respectiv, evenimentele cardiovasculare majore, pe durata medie de urmărire de 4,5 ani.

HbA1c în studiu sa bazat pe media oricăror valori înregistrate
între cele terapeutice

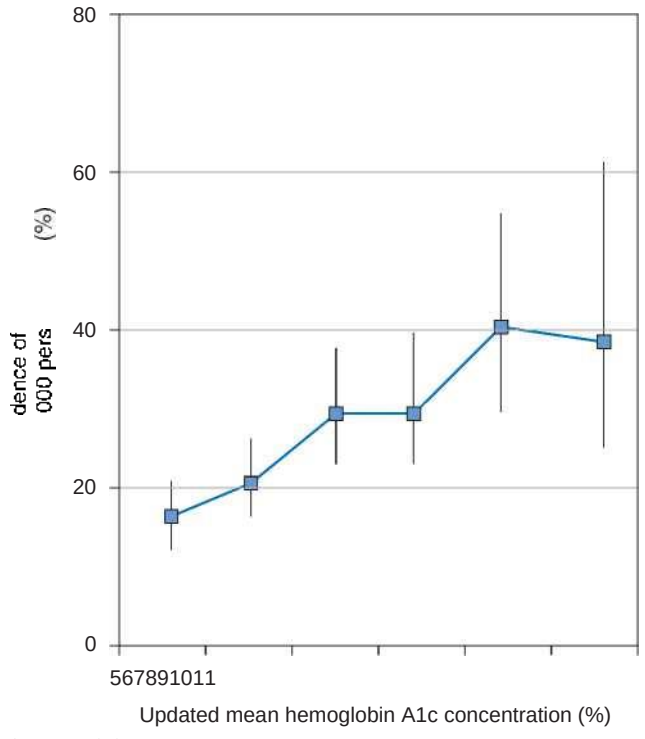


FIGURE 13-2 Epidemiologic relationship between hemoglobin A1c and cardiovascular events. *(Modified from Stratton et al. BMJ 2000.[10])*

comutare și deces sau data cenzorului. În analiza de cohortă combinată, decilul HbA1c cu o valoare mediană de 7,5% (interval interquartil 7,5% până la 7,6%) a fost asociat cu cea mai scăzută mortalitate și cea mai scăzută progresie către boala vaselor mari printre cei fără antecedente de evenimente cardiovasculare. Valorile mai mari și mai scăzute ale HbA1c au fost asociate cu un risc crescut, iar modelul de risc a fost în formă de U. În grupul cu terapie combinată orală, o gamă mai largă de valori ale HbA1c a fost sigură în ceea ce privește riscul de mortalitate (HbA1c mediană 6,9% până la 8,9%), în timp ce acest interval a fost mai restrâns pentru pacienții tratați cu insulină (HbA1c mediană 7,5% până la 8,1%). În plus , utilizarea insulinei a fost asociată cu un risc de mortalitate cu aproximativ 50% mai mare în comparație cu utilizarea agenților orali. Deși nicio dovadă nu susține un efect cardiotoxic direct al insulinei în diabetul de tip 2, este cu siguranță posibil ca vârsta, comorbiditățile și durata diabetului să fie legate de decizia de a iniția insulină, precum și de riscul de mortalitate mai mare. Constatările acestui studiu diferă semnificativ de relațiile epidemiologice gradate și continue dintre HbA1c și rezultatele cardiovasculare la indivizii fără diabet. La populațiile nediabetice, valorile mai scăzute ale HbA1c prezic rezultate mai bune fără un prag clar, dar datele de la pacienții tratați cu diabet sugerează că poate exista un risc asociat cu atingerea glicemiei aproape normale.

Un alt studiu retrospectiv de cohortă, de data aceasta realizat în Statele Unite, a confirmat rezultatele analizei GPRD. Aici, au fost analizate date de la 71.092 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu vârsta de 60 de ani sau mai mult în cadrul sistemului Kaiser Permanente Northern California pentru a examina asocierea dintre nivelul inițial de HbA1c și complicațiile ulterioare nefatale (evenimente metabolice, microvasculare și cardiovascolare) și mortalitate.[6] Autorii au descoperit o relație similară în formă de U între nivelul HbA1c și mortalitate, cu un risc mai mare la cei cu HbA1c sub 6% și 10%
sau mai mare la modelele ajustate. În contrast, totuși, relația dintre HbA1c și evenimentele cardiovasculare a fost continuă cu creșterea riscului peste HbA1c de 6%. Integrând toate rezultatele împreună, intervalul „optimal" de HbA1c identificat de acest studiu se află undeva în intervalul 6% până la 7,9%. Ca și în studiul GPRD, analiza a adăugat informații importante despre țintele optime de glicemie în diabet, sugerând că atingerea unor niveluri glicemice scăzute poate oferi beneficii (cum ar fi un risc mai scăzut de CHD), dar că nivelurile foarte scăzute de glicemie pot fi asociate cu efecte nocive (de exemplu, un risc mai mare de mortalitate). Un al treilea studiu, care a implicat toți adulții cu diabet de tip 2, extrași din sistemul Kaiser Permanente Southern California, a arătat o relație în formă de U între HbA1c și evenimentele cardiovasculare, cu niveluri de HbA1c de 6% sau mai mici și mai mari de 8% asociate cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare.[7] Dacă nivelurile scăzute de HbA1c sunt sau nu un marker al pacienților mai bolnavi sau un mediator al vătămării rămâne foarte discutabil. Mai mult, nu este clar dacă acest fenomen este de fapt direct atribuit unei glicemie mai mică decât cea dorită sau efectelor adverse ale medicamentelor pe care clinicienii le folosesc pentru a atinge acest interval. Studiile clinice randomizate pot testa efectele intervențiilor direct asupra rezultatelor pacientului și pot oferi o perspectivă mai bună asupra efectului scăderii glicemiei asupra evenimentelor CHD.

ÎNCERCĂRI DE INTERVENȚII DE SCADERE A GLUCOZEI

Studiul de referință în diabetul de tip 2 care a investigat efectul scăderii intensive a glicemiei asupra rezultatelor microvasculare și macrovasculare a fost UKPDS. Studiul a început în 1977, iar rezultatele au fost publicate în 1998. În acest studiu, 3867 de pacienți cu diabet de tip 2 nou diagnosticați
(vârsta mediană 54 de ani) au fost randomizați la tratament intensiv cu sulfoniluree (clorpropamidă, glibenclamidă (gliburidă în SUA) sau glipizidă) sau cu insulină, comparativ cu terapia convențională numai cu dietă. [15] Nivelul median de HbA1c în grupul intensiv în timpul studiului a fost de 7%, față de 7,9% în brațul convențional. Trei obiective agregate separate au fost studiate pe parcursul celor 10 ani de urmărire. Riscul în grupul intensiv a fost cu 12% mai mic pentru orice obiectiv legat de diabet (P = 0,03), care a inclus atât evenimente macrovasculare și microvasculare, cât și complicații metabolice; nu este semnificativ mai mic pentru orice deces legat de diabet

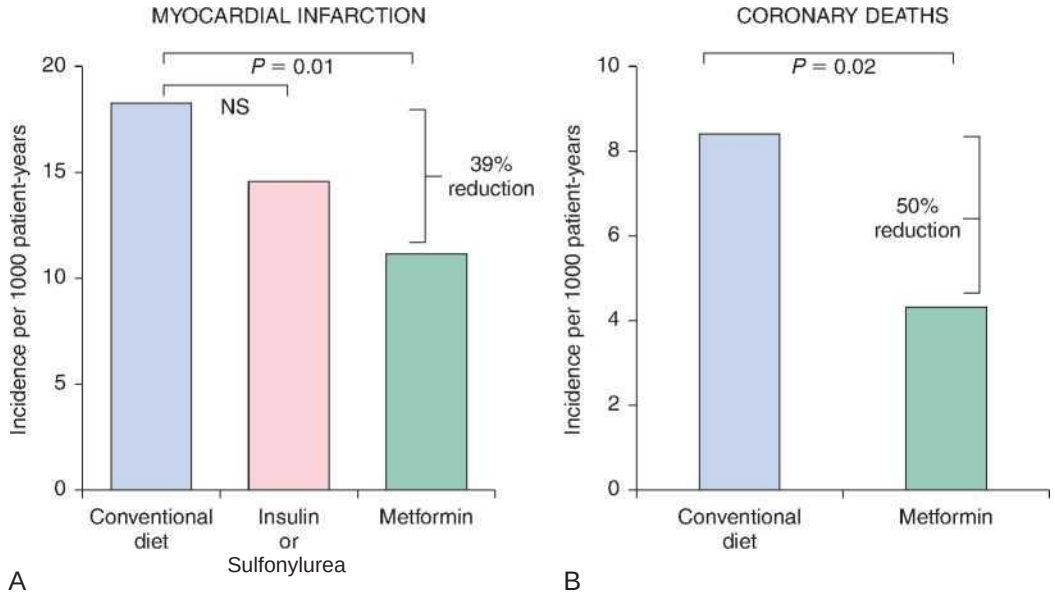


FIGURE 13-3 Results of the UKPDS trial with respect to myocardial infarction and coronary deaths. NS = Non significant. *(Modified from Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes [UKPDS 34]. UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group,* Lancet *352:854, 1998).*

a diagnosticat diabet de tip 2, dar a sugerat că beneficiile macrovasculare pot fi limitate la pacienții supraponderali tratați cu terapie cu metformină.

După finalizarea studiului UKPDS, participanții la studiu și clinicienii lor au fost sfătuiți să scadă cât mai mult posibil nivelurile de glucoză din sânge, iar pacienții s-au întors la - îngrijirea diabetului în comunitate sau în spital, în funcție de nevoile lor clinice, fără nicio încercare de a menține terapii randomizate anterior. În studiul de monitorizare de 10 ani post-test al pacienților care au supraviețuit până la sfârșitul studiului UKDPS, nivelurile de HbA1c nu au mai fost diferite între brațul intensiv și cel convențional inițial (aproximativ 8% la sfârșitul perioadei de monitorizare post-proces). [17] În grupul cu sulfoniluree-insulină, reducerile relative ale riscului pentru obiectivele legate de diabet au persistat, în timp ce reduceri semnificative ale riscului pentru IM (15%, P = 0,010) și mortalitate (13%, P = 0,007) au apărut în timp. În grupul cu metformină, reducerile relative ale riscului au persistat pentru orice punct final legat de diabet , IM (33%, P = 0,005) și mortalitate (2,7%, P = 0,002). Aceste observații sugerează un efect modest, dar susținut al scăderii intense a glicemiei asupra evenimentelor cardiovasculare, dar numai după mulți ani de urmărire. Dacă efectul este limitat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat sau dacă reflectă perioada lungă de timp necesară pentru a afecta semnificativ rezultatele ulterioare aterosclerotice nu este complet clar.

Chiar înainte ca beneficiile cardiovasculare ale terapiei intensive cu glucoză să apară în urmărirea pe termen lung a studiului UKPDS, ghidurile au recomandat un nivel țintă de HbA1c de 7% sau mai puțin la majoritatea pacienților. Acest lucru a fost determinat în primul rând de așteptarea beneficiilor microvasculare, deși cu incertitudine cu privire la efectele asupra evenimentelor macrovasculare. Pentru a rezolva întrebările despre rolul terapiei intensive cu glucoză în diabetul de tip 2, trei studii controlate randomizate au fost concepute în mod specific pentru a examina impactul țintirii glicemiei aproape normale asupra riscului cardiovascular. Țintele de HbA1c au fost stabilite la un nivel scăzut din cauza relației epidemiologice continue dintre glucoză și riscul cardiovascular, ceea ce sugerează că poate trebuie atins niveluri mult mai scăzute de glucoză pentru ca un beneficiu semnificativ să apară. Cele trei studii au fost toate recrutate
participanții cu diabet zaharat de tip 2 care au avut fie antecedente, fie factori de risc multipli pentru boli cardiovasculare, asigurând astfel rate adecvate de evenimente pentru a studia efectele intervențiilor . Prin urmare, participanții au fost destul de diferiți de pacienții din studiul UKPDS - erau mai în vârstă, aveau o durată mai lungă a diabetului și aveau o povară mai mare de comorbiditate.

Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) a înrolat 10.251 de pacienți (vârsta medie de 62 de ani, valoarea inițială mediană a HbA1c 8,1%, 35% cu antecedente de evenimente cardiovasculare antecedente) la terapie intensivă cu glucoză (care vizează HbA1c < 6%, terapia mediană obținută cu HbA1c 6% versus terapie convențională 6%). HbA1c 7% până la 7,9%, mediana a atins HbA1c 7,5%). [18] Acest studiu a fost oprit prematur după o urmărire medie de 3,5 ani din cauza unei rate mai mari a mortalității în grupul cu terapie intensivă comparativ cu brațul de control (HR 1,22, P = 0,04). Obiectivul principal al studiului, evenimentele cardiovasculare majore, nu a fost redus semnificativ (HR 0,90, P = 0,16), deși rata IM non-fatal a fost mai mică în grupul cu terapie intensivă (HR 0,76, P = 0,004). Până în prezent, analizele nu au identificat nicio explicație clară pentru riscul de mortalitate mai mare asociat cu strategia intensivă de scădere a glicemiei. În grupul cu terapie intensivă, un nivel mediu de HbA1c de 6,4% a fost atins și menținut rapid, dar analizele ulterioare post-hoc au implicat factori asociați cu o HbA1c persistent mai mare, mai degrabă decât cu un nivel scăzut de HbA1c, ca contributori probabili la creșterea riscului de mortalitate. [19] În plus, ratele de hipoglicemie grave care necesită asistență medicală au fost de trei ori mai mari în grupul intensiv decât în timpul terapiei standard (10,5% față de 3,5%, P < 0,001). Analizele epidemiologice retrospective ulterioare ale ACCORD au sugerat, totuși, că hipoglicemia severă ar putea, de fapt, să nu explice diferența de mortalitate între cele două brațe de studiu. [20] Deși hipoglicemia a fost asociată cu o mortalitate crescută în cadrul fiecărui grup randomizat, riscul de deces a fost de fapt mai mic la participanții care se confruntă cu hipoglicemie în brațul intensiv decât la participanții cu hipoglicemie în brațul standard. Alte explicații, cum ar fi - combinațiile specifice de medicamente sau medicamentele

III

nedetectate

interacțiuni, au fost de asemenea propuse, dar nicio clasă specială de medicamente nu a fost implicată până acum. În cele din urmă, explicația pentru creșterea mortalității nu va fi niciodată cunoscută, dar constatările au condus la o recunoaștere tot mai mare a faptului că scăderea intensivă a glicemiei poate fi asociată cu unele beneficii, dar și cu riscuri importante.

Urmărirea ulterioară a participanților din studiul ACCORD, până la cei 5 ani planificați inițial, a arătat rate de mortalitate crescute în mod persistent în grupul cu terapie intensivă (HR 1,19, P = 0,02), dar rate tot mai scăzute de IM nonfatal (HR 0,82, P = 0,01).[21] Având în vedere aceste constatări, strategiile utilizate în studiul ACCORD care vizează o HbA1c sub 6% nu sunt recomandate pacienților cu diabet zaharat de tip 2 avansat și complicații macrovasculare stabilite sau factori de risc multipli pentru evenimente cardiovasculare.

În același timp, a fost publicat studiul ACCORD, au devenit disponibile și rezultatele studiului Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE).[22] În acest studiu, 11.140 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (vârsta medie 66 de ani, valoarea inițială mediană a HbA1c 7,2%, 32% cu antecedente de boală macrovasculară majoră) au fost randomizați la terapie intensivă (de preferință cu sulfonilureea gliclazidă, țintind HbA1c < 6,5% sau HbA standard < 6,5% atinsă, cu HbA standard < 6,5%). terapie (obiectiv HbA1c conform ghidurilor locale, HbA1c medie realizată 7,3%). După o urmărire mediană de 5 ani, a existat o reducere a rezultatului primar al studiului, care a fost un compus de evenimente microvasculare și macrovasculare (HR 0,90, P = 0,01), iar aceasta a fost determinată aproape în întregime de efectele asupra markerilor intermediari ai nefropatiei. Nu a existat un efect semnificativ în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore (HR 0,94, P = 0,32) în ADVANCE, dar nici o creștere a mortalității (HR 0,93, P = 0,28) ca în ACCORD. Anchetatorii de la ADVANCE au examinat în mod specific diferite subgrupuri cu risc potențial crescut de deces, dar niciunul nu a fost identificat. În general, rezultatele studiului sugerează o îmbunătățire modestă a markerilor complicațiilor microvasculare cu tratament intensiv, dar nu s-a obținut niciun beneficiu semnificativ în ceea ce privește obiectivele CHD.

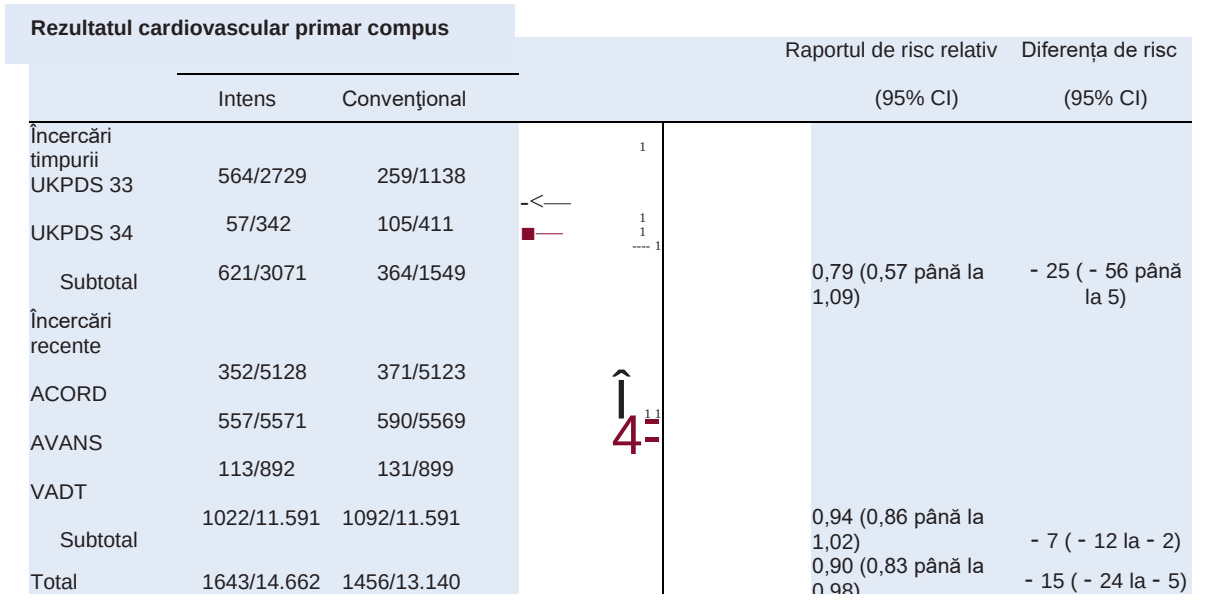
Un studiu suplimentar a confirmat lipsa unui beneficiu semnificativ al scăderii intensive a glicemiei în cazul evenimentelor cardiovasculare majore, Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). În acest studiu pe 1791 de veterani militari americani cu diabet zaharat de tip 2 (vârsta medie 60 de ani, valoarea inițială mediană a HbA1c 9,4%, 40% cu antecedente de evenimente cardiovasculare), participanții au fost randomizați la glucoză intensivă sau la terapie standard folosind o combinație de agenți, cu scopul de a obține o reducere absolută a HbA1c versus brațul intensiv de 5% față de brațul intensiv . Nivelurile mediane de HbA1c atinse au fost de 6,9% față de 8,4% în grupurile intensive și, respectiv, standard, pe o perioadă de urmărire mediană de 5,6 ani. Nu a existat un beneficiu semnificativ în ceea ce privește rezultatul primar compozit, al evenimentelor cardiovasculare (HR 0,88, P = 0,14), rezultatul individual al decesului din orice cauză și nici vreo diferență în ceea ce privește majoritatea complicațiilor microvasculare (fără modificări ale retinopatiei, neuropatie nouă sau dublarea creatininei, dar reducerea unor obiective bazate pe albuminurie). În acest studiu al pacienților cu diabet zaharat de tip 2 în stadiu avansat, alți factori de risc cardiovascular au fost bine controlați și s-au menținut diferențele în nivelurile de HbA1c între cele două grupuri. Cu toate acestea, per total, beneficiul scăderii HbA1c de la 8,4% la 6,9% a fost minim, cu excepția progresiei albuminuriei, un marker intermediar cu implicații incerte pentru riscul renal pe termen lung.

Mai multe meta-analize au urmat cele trei studii controlate randomizate descrise mai devreme pentru a determina dacă punerea în comun a rezultatelor studiilor existente ne va lumina înțelegerea acestor relații (Fig. 13-4). Deși aceste analize au inclus uneori studii cu intenții diferite (nu neapărat de scădere a glicemiei în sine) și cu caracteristici variabile ale pacientului (proaspăt diagnosticați versus pacienți cu diabet avansat), ele arată în mod constant o reducere modestă, deși semnificativă, de aproximativ 15% a riscului de IM non-fatal, dar fără impact asupra mortalității sau morții cardiovasculare. [23 - 28] Mai mult, toate aceste studii arată că riscul de hipoglicemie severă cu terapia intensivă cu glucoză este mai mult decât dublu.

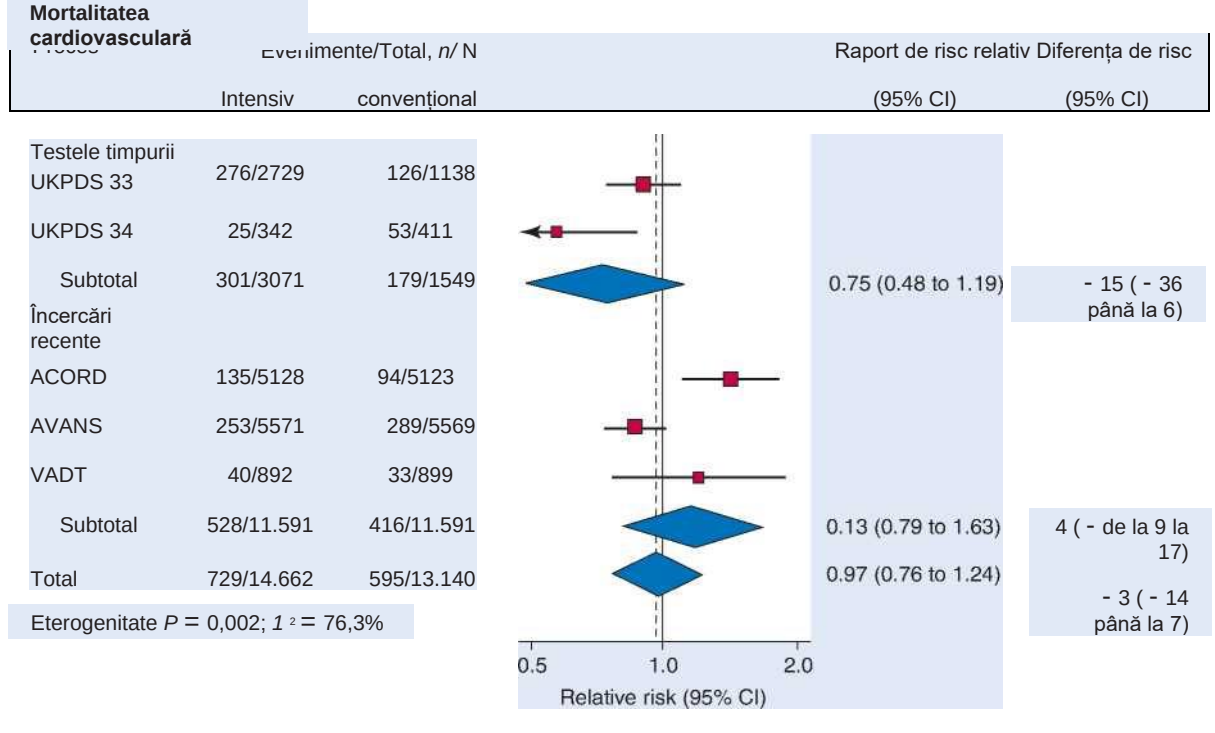
De ce nu au reușit aceste studii randomizate controlate mari să arate că scăderea intensivă a glicemiei îmbunătățește - rezultatele cardiovasculare atunci când relația epidemiologică dintre glicemie și evenimentele cardiovasculare este atât de convingătoare ? Multe dintre așteptările privind reducerea riscului pot apărea din efectele medicamentelor cu statine asupra evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE) în studiile timpurii. Există o asociere epidemiologică puternică între colesterol și CHD, iar studiile intervenționale arată o reducere relativă de 23% a riscului obținută pentru fiecare 1 mmol/L (38 mg/dL) de scădere a colesterolului. Glicemia este un factor de risc mult mai slab pentru CHD decât colesterolul, dar presupunerea a fost că un anumit grad de reducere a riscului ar trebui să rezulte din scăderea glicemiei. Cu toate acestea, este clar că simpla aritmetică (scăderea nivelului unui factor de risc și evenimentele cardiovasculare vor urma în mod natural) nu se aplică în cazul glicemiei. Poate exista o reducere modestă a IM nonfatal, dar rezultate generale dezamăgitoare în ceea ce privește mortalitatea și ansamblul evenimentelor cardiovasculare majore. Pot fi propuse mai multe explicații potențiale: efectele adverse semnificative ale terapiei cu glucoză pot contrabalansa beneficiile posibile, efectele scăderii glucozei aplicate în diabetul avansat pot fi prea târziu pentru a preveni evenimentele aterosclerotice sau impactul scăderii glucozei poate dura mai mult timp pentru a se concretiza decât cei 5 până la 7 ani evaluați în majoritatea studiilor clinice. Indiferent de motive, terapiile disponibile în prezent testate în aceste studii nu par să constituie un „glonț magic” pentru morbiditatea cardiovasculară crescută a diabetului.

Încercări de scădere a glucozei
INTERVENȚII ÎN PREDIABET ȘI DIABETUL PRECOCE

Deoarece un motiv potențial pentru lipsa beneficiului scăderii intensive a glucozei asupra bolilor cardiovasculare este că este aplicat prea târziu pentru a preveni ateroscleroza, merită să examinăm studiile care au investigat scăderea glicemiei înainte ca diabetul să se dezvolte efectiv sau foarte devreme în boală.


Rezultatul cardiovascular primar compus
Intens
Convenţional
Raportul de risc relativ (95% CI)
Diferența de risc (95% CI)
Încercări timpurii
UKPDS 33 564/2729 259/1138
UKPDS 34 57/342 105/411
Subtotal 621/3071 364/1549 0,79 (0,57 până la 1,09) - 25 (- 56 până la 5)
Încercări recente
ACORD 352/5128 371/5123
AVANS 557/5571 590/5569
VADT 113/892 131/899
Subtotal 1022/11.591 1092/11.591 0,94 (0,86 până la 1,02) - 7 (- 12 la - 2)
Total 1643/14.662 1456/13.140 0,90 (0,83 până la 0,98) - 15 (- 24 la - 5)
Eterogenitatea P = 0,20; I² = 33,3%
0,5
1,0
2,0
Risc relativ (IC 95%)

O


Mortalitatea cardiovasculară
Evenimente/Total, n/ N
Intensiv
convențional
Raport de risc relativ (95% CI)
Diferența de risc (95% CI)
Testele timpurii
UKPDS 33 276/2729 126/1138
UKPDS 34 25/342 53/411
Subtotal 301/3071 179/1549 0.75 (0.48 to 1.19) - 15 (- 36 până la 6)
Încercări recente
ACORD 135/5128 94/5123
AVANS 253/5571 289/5569
VADT 40/892 33/899
Subtotal 528/11.591 416/11.591 0.13 (0.79 to 1.63) 4 (- de la 9 la 17)
Total 729/14.662 595/13.140 0.97 (0.76 to 1.24) - 3 (- 14 până la 7)
Eterogenitate P = 0,002; I² = 76,3%
0.5
1.0
2.0
Relative risk (95% CI)

B

FIGURA 13-4 Estimări de risc relativ și diferențe de risc (la 1000 de pacienți peste 5 ani de tratament), cu intervale de încredere (IC) de 95%, pentru rezultatele principale ale studiului în UKPDS, ACCORD, ADVANCE și VADT. A, Rezultatul cardiovascular primar compus. B, Mortalitatea cardiovasculară. *(Modificat din Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Revizuirea sistematică: controlul glucozei și bolile cardiovasculare în diabetul de tip 2,* Ann Intern Med *151:394-403, 2009.)*

(n = 89 la 3 ani) pentru a permite orice examinare semnificativă a diferențelor dintre grupuri. [30] După 10 ani de urmărire a Programului de Prevenire a Diabetului, incidența cumulativă a diabetului a fost încă cea mai scăzută în fostul grup de intervenție a stilului de viață. [31] Factorii de risc pentru bolile cardiovasculare s-au îmbunătățit în toate cele trei grupuri de tratament, dar au crescut în medie

toate nivelurile de urmărire, tensiunea arterială sistolică și diastolică și nivelurile de trigliceride au fost mai scăzute în stilul de viață decât în celelalte grupuri (chiar dacă utilizarea medicamentelor antihipertensive a fost mai puțin frecventă). Cu toate acestea, numărul de evenimente clinice a rămas prea mic pentru a determina efectul strategiilor de prevenire a diabetului asupra evenimentelor cardiovasculare reale.

În Studiul pentru prevenirea diabetului zaharat non-insulino-dependent (STOP-NIDDM), cercetătorii au examinat efectul scăderii glicemiei postprandiale asupra incidenței diabetului la 1429 de participanți cu toleranță redusă la glucoză, glicemie crescută și supraponderali sau obezitate.[32] Ca rezultat secundar, anchetatorii au examinat în mod specific efectul intervenției asupra evenimentelor cardiovasculare majore și hipertensiunii arteriale, deși studiul nu a fost suficient de puternic pentru a răspunde la această întrebare. Participanții au fost randomizați pentru a primi fie acarboză, fie placebo și au fost urmăriți o perioadă medie de 3,3 ani. Pe parcursul studiului, aproape un sfert dintre participanți au întrerupt prematur participarea (inclusiv un număr semnificativ mai mare randomizat la acarboză). În plus, au fost ridicate preocupări cu privire la inconsecvențe , nerespectarea analizei intenționate de tratare și modificări ale obiectivelor studiului. Cu toate acestea, studiul a raportat o reducere neașteptată a riscului relativ de 49% (P = 0,03) în evenimentele cardiovasculare majore (inclusiv - procedurile de revascularizare, insuficiența cardiacă congestivă și bolile vasculare periferice în plus față de evenimentele cardiovasculare majore convenționale) asociate cu terapia cu acarboză. Acest obiectiv compozit a fost determinat în principal de o reducere incredibilă de 91% a IM (P = 0,02). În mod clar, aceste constatări ale studiilor vor trebui confirmate în studii viitoare înainte ca terapia cu acarboză să poată fi recomandată pentru reducerea riscului cardiovascular. Un astfel de studiu, studiul Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE), este în curs de desfășurare și testează impactul acarbozei asupra rezultatelor cardio-vasculare la persoanele cu toleranță redusă la glucoză și boli cardiovasculare stabilite sau sindroame coronariene acute.

Încurajați de rezultatele STOP-NIDDM, cercetătorii studiului Nateglinide și Valsartan în Studiul NAVIGATOR (Impaired Glucose Toler ance Outcomes Research) au decis să testeze o abordare alternativă postprandială de scădere a glicemiei cu un secretagog de insulină cu acțiune scurtă, nateglinidă, în plus față de modificarea stilului de viață. Ei au randomizat 9306 persoane (vârsta medie de 64 de ani) cu toleranță redusă la glucoză (HbA1c inițial 5,8%) cu risc crescut de boli cardiovasculare (24% au avut antecedente de evenimente cardiovasculare) la nateglinidă sau placebo și au urmărit participanții pe o perioadă mediană de 5 ani. Nateglinida nu a redus apariția celor trei co-rezultate primare – diabet incident (HR 1,07, *P* = 0,05), rezultat cardiovascular (deces din cauze cardiovasculare, IM non-fatal, accident vascular cerebral nefatal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă , HR 0,94, *P* = 0,43) sau rezultatul prelungit al anginei arteriale sau cardiovasculare nevasculare sau adaos cardiovasculare nevasculare 0,93, *P* = 0,16). Rezultatele studiului contrastează puternic cu constatările studiului STOP-NIDDM și arată că țintirea hiperglicemiei postprandiale cu nateglinidă la participanții cu toleranță redusă la glucoză nu duce la beneficii cardiovasculare.

O altă abordare potențială este de a testa dacă administrarea precoce de insulină bazală pentru normalizarea glicemiei a jeun poate reduce rezultatele cardiovasculare la persoanele cu niveluri ușor crescute de glucoză sau diabet precoce. Această strategie nu vizează în mod specific hiperglicemia postprandială, ci mai degrabă postulează că insulina, despre care s-a demonstrat că are efecte antiinflamatorii, poate fi de fapt cardioprotector și că poate, de asemenea, păstra funcția celulelor beta pancreatice în timp. Studiul Reducerea rezultatelor cu intervenția inițială Glargine (ORIGIN) a randomizat 12.537 de persoane (vârsta medie de 64 de ani; 82% cu diabet precoce, 6% cu diabet zaharat nou și 12% cu glicemie a jeun afectată sau cu insuficiență).
toleranță la glucoză; valoarea inițială mediană a HbA1c 6,4%; 59% cu boală cardiovasculară anterioară) la insulină glargin sau îngrijire standard.[33] Ținta în grupul cu insulină a fost atingerea unui nivel de glucoză rapid de 95 mg/dL sau mai mic. După o perioadă mediană de 6 ani de urmărire, nivelurile de HbA1c au fost de 6,2% față de 6,5% în brațele cu insulină și, respectiv, standard. Studiul nu a găsit nicio reducere semnificativă a două rezultate co-primare, evenimente cardiovasculare majore (HR 1,02, *P* = 0,63) și evenimente cardiovasculare majore plus revascularizare și insuficiență cardiacă (HR 1,04, *P* = 0,27). Cu toate acestea, a existat un risc crescut de hipoglicemie cu terapia cu insulină și o oarecare creștere în greutate (+1,6 kg față de — 0,5 kg în cele două grupuri). Deși incidența diabetului a fost scăzută (o constatare cu aplicație clinică îndoielnică), rezultatele studiului au fost în general dezamăgitoare. Studiul ORIGIN nu a susținut ipoteza inițială conform căreia normalizarea glucozei cu terapia precoce cu insulină ar duce la rezultate cardiovasculare mai bune.

Aceste studii ilustrează impactul scăderii glicemiei cu o varietate de abordări diferite la persoanele cu prediabet sau diabet precoce asupra rezultatelor cardiovasculare. Cu excepția studiului STOP-NIDDM, care a avut limitări importante, studiile de până în prezent nu au susținut ideea că scăderea glicemiei este benefică pentru rezultatele cardiovasculare în stadiul prediabetic. În ciuda asocierii epidemiologice a glucozei cu evenimentele cardiovasculare care se extinde cu mult în intervalul nondiabetic, intervențiile care vizează glicemia nu au reușit până acum să ofere o strategie eficientă pentru a reduce acest risc.

„CUM" Scăderea GLUCOZEI: DOVAZA PENTRU MEDICAMENTE SPECIFICE ȘI CLASE DE MEDICAMENTE

Poate una dintre cele mai importante lecții privind reducerea riscului cardiovascular în diabetul de tip 2 a fost recunoașterea din ce în ce mai mare că strategia exactă utilizată pentru a reduce glucoza poate conta de fapt în ceea ce privește rezultatele. De câteva decenii încoace, scopul cercetării clinice a fost testarea abordărilor care vizează grade specifice de scădere a glicemiei. Mai puțină atenție a fost acordată anterior diferitelor moduri în care glicemia este de fapt îmbunătățită și modului în care aceasta poate afecta evenimentele din aval. Experiența precoce a UKPDS, deși bazată pe un subgrup mic (n = 342) de pacienți, a oferit metforminei un loc preferat în regimul diabetic pentru diabetul de tip 2. În cele mai multe studii ulterioare (ACCORD, ADVANCE, VADT), combinațiile de diferite medicamente, inclusiv utilizarea insulinei, au trebuit să fie utilizate pentru a scădea nivelurile de glucoză și nu a existat niciun avantaj special pentru o strategie față de alta. Cu toate acestea, aceste studii de scădere a glicemiei nu au fost concepute pentru a testa efectele medicamentelor specifice asupra rezultatelor.

Interesul față de efectele medicamentelor antihiperglicemice specifice asupra rezultatelor a fost stimulat de publicarea unei meta-analize de către Nissen și colegii în 2007, care a arătat un efect advers al tiazolidindionei rosiglitazonei asupra riscului de IM. [34] În analiza a 42 de studii efectuate, au existat 86 de evenimente IM în grupul cu rosiglitazonă, comparativ cu

poveste de avertizare pentru scăderea glicemiei. Cel mai important, studiul a sugerat că, deși un medicament poate reduce nivelul de glucoză și, astfel, pare să trateze eficient diabetul, poate crește riscul evenimentelor clinice care sunt ținta scăderii glucozei în primul rând. Cu toate acestea, după experiența cu rosigli tazone , Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a impus ca medicamentele pentru scăderea glicemiei să aibă date care să le susțină siguranța în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare înainte de a fi aprobate pentru utilizare în diabet. [37]

În ciuda interesului intens față de efectele specifice ale - claselor de medicamente (și ale agenților individuali) care au urmat, există puține date care să ghideze alegerea terapiei în diabet cu privire la rezultatele pe termen lung. Într-adevăr, o analiză comparativă recentă a eficacității a 140 de studii și 26 de studii observaționale ale medicamentelor pentru diabetul de tip 2 a concluzionat că dovezile privind rezultatele clinice pe termen lung, inclusiv mortalitatea , bolile cardiovasculare, nefropatia și neuropatia, au fost de putere scăzută și insuficiente. [38] Dovezile au susținut metformina ca agent de primă linie în tratamentul diabetului zaharat, dar aceste dovezi s-au bazat în primul rând pe eficacitatea acesteia de a scădea nivelul HbA1c, siguranța, profilul efectelor adverse și costul. Vom analiza acum dovezile disponibile pentru clasele majore de terapie antihiperglicemică. Aceste rezultate sunt rezumate în Tabelul 13-1 .

Metformină

Metformina, care acționează în principal prin reducerea - producției hepatice de glucoză, rămâne agentul de primă linie în tratamentul diabetului de tip 2, deoarece reduce în mod eficient nivelurile de HbA1c, este neutră din punct de vedere al greutății și nu duce la hipoglicemie atunci când este utilizată ca monoterapie. De asemenea, este ieftin, are un profil de siguranță favorabil și poate avea beneficii potențiale în ceea ce privește bolile cardiovasculare, pe baza substudiului UKPDS. [16]

În ciuda numeroaselor avantaje ale metforminei, datele privind reducerea riscului cardiovascular cu metformină nu sunt în întregime consistente. În plus față de substudiul UKPDS, [16] doar un studiu anterior controlat randomizat a fost efectuat pe acest subiect. În cadrul studiului, 390 de pacienți tratați cu insulină au fost randomizați pentru a primi fie metformină, fie placebo ca terapie suplimentară. [39] Obiectivul primar, un agregat al rezultatelor microvasculare și macrovasculare, nu a diferit între cele două grupuri după 4,3 ani de urmărire (HR 0,92, P = 0,33), dar a existat o reducere semnificativă a obiectivului secundar al evenimentelor macrovasculare (HR 0,60, P = 0,04). În plus, utilizarea metfor min a fost asociată cu efecte benefice asupra greutății corporale și asupra cerințelor de insulină.

În studiile observaționale, utilizarea metforminei (fie ca monoterapie , fie în combinație cu un alt agent oral) a fost asociată cu o mortalitate redusă, [40 - 42.] decese cardiovasculare, [40] și evenimente cardiovasculare. [41 - 43] Deoarece metformin este, în general, agentul inițial preferat pentru tratamentul diabetului zaharat și rămâne contraindicat la pacienții cu boală renală cronică avansată, pacienții care nu sunt tratați cu acest medicament într-un studiu observațional pot diferi în moduri importante de cei care sunt. Aceste analize fie s-au ajustat pentru potențiali factori de confuzie, fie au corelat populațiile de pacienți pentru tendința de a fi prescrisă metformină față de un alt medicament (de obicei o sulfoniluree). Cu toate acestea, aceste investigații au fost de natură observațională, astfel încât factorii nemăsurați ar putea să fi contribuit în continuare la diferențele de rezultate.

Pe lângă dovezile care susțin siguranța și eficacitatea - metforminei, există date care oferă o mai puțin

TABELUL 13-1 Studii controlate randomizate majore în diabetul de tip 2

	UKPDS	ACORD	AVANS	VADT
Participanții la studiu				
Vârsta medie, ani	53	62	66	60
Durata diabetului, ani	Nou	10	8	11.5
înainte macrovasculare boala	Exclus *	35%	32%	40%
Durata studiului				
Numărul de ani	11	3.5	5	5.6
Obiectivul HbA1c				
Terapie intensivă	†	< 6%	< 6,5%	< 6%
Terapie standard	{	7%-7,9%	Standard	8%-9%
HbA1c Atins				
Terapie intensivă	7,0%	6,4%	6,4%	6,9%
Terapie standard	7,9%	7,5%	7,0%	8,5%
Hipoglicemie severă				
Evenimente anuale per 100 de pacienti	0,71	4.6	0,56	12.0
Terapie intensivă	0,20	1.5	0,30	4.0
Terapie standard	Nu	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Valoarea *P*	raportat			
Rezultat primar }				
HR (95% CI) pentru intensiv versus standard terapie	0,88 (0,79-0,99)	0,90 (0,78-1.04)	0,90 (0,82-0,98)	0,88 (0,74-1.05)
Mortalitatea de toate cauzele				
HR (95% CI) pentru intensiv versus standard terapie	0,94 (0,80-1.10)	1.22 (1.01-1,46)	0,93 (0,83-1.06)	1.07 (0,81-1,42)
Mortalitatea cardiovasculară				
HR (95% CI) pentru intensiv versus standard terapie	0,94 (0,66-1.30)	1.35 (1.04-1,76)	0,88 (0,74-1.04)	1.32 (0,81-2.14)

HR = raportul pericolelor; CI = interval de încredere
Rezultatele îngroșate reprezintă HR atingând semnificație statistică, $P < 0,05$.
*S-au exclus infarctul miocardic (IM) cu un an anterior, insuficiența cardiacă, angina pectorală sau mai mult de un eveniment vascular.
† Pe baza glicemiei a jeun (FPG) < 108 mg/dL.
{ Pe baza FPG < 270 mg/dL.
} Un punct final agregat al oricărui obiectiv legat de diabet (UKPDS); un compus din infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral nefatal și infarct miocardic și accident vascular cerebral letal (ACCORD); boli microvasculare și macrovasculare combinate (ADVANCE); și timpul până la apariția unui compus de evenimente cardiovasculare majore (VADT).
(Date de la Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: Implications of recent clinical trials, *Ann Intern Med* 154:554 – 559, 2011.)

poza linistitoare. Deși substudiul UKPDS a arătat beneficii ale metforminei la participanții supraponderali, studiul a raportat, de asemenea, o rată crescută de deces la pacienții fără supraponderali care au luat metformină și o sulfoniluree, comparativ cu cei care au luat o sulfoniluree în monoterapie (risc relativ 1,60, P = 0,04). [16] Analiza combinată a celor două studii UKPDS nu a evidențiat un risc crescut de mortalitate la pacienții tratați cu această combinație, iar mortalitatea crescută în substudiul UKPDS nu a fost pe deplin explicată. Într-o meta-analiză ulterioară a 13 studii randomizate controlate care au implicat mai mult de 13.000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, în comparație cu alte tratamente, terapia cu metformină nu a

avut un efect semnificativ asupra riscului de mortalitate (risc relativ 0,99 cu intervale largi de încredere de 95% care nu au putut exclude un 25%

reducerea sau creșterea cu 31% a riscului), mortalitatea cardiovasculară (risc relativ 1,05) sau rate de IM (risc relativ 0,90 cu intervale de încredere de 95% care nu ar putea exclude reducerea riscului cu 26% sau daune de 9%). [23] Descoperiri similare au fost raportate într-o meta- analiză care a examinat în mod specific efectele metforminei cu insulină în comparație cu insulina singură, în 23 de studii cu peste 2000 de participanți. [44] Studiul a constatat că metformina adăugată la insulină nu a modificat în mod semnificativ riscul de mortalitate (risc relativ 1,30, cu intervale de încredere de 95% 0,57 până la 2,99) sau riscul de mortalitate cardiovasculară (risc relativ 1,70, cu intervale de încredere de 95% 0,35 până la 8,30), dar a oferit un interval de încredere mic cu privire la aceste intervale de reasigurare.

sulfoniluree

Sulfonilureele, secretagogii de insulină, sunt cea mai veche clasă de agenți orali pentru tratamentul hiperglicemiei. În timp ce sulfonilureele sunt eficiente în scăderea glicemiei, ele cresc riscul de hipoglicemie, sunt asociate cu o creștere modestă în greutate și au probabil efecte mai puțin durabile asupra controlului glicemiei în comparație cu metformină sau tiazolidindione. [45]

Întrebările despre siguranța cardiovasculară a sulfonilureelor datează din 1970, când studiul University Group Diabetes Program (UGDP) a raportat un risc crescut de deces cardiovascular asociat cu utilizarea tolbutamidei în comparație cu placebo sau insulină. [46] Ulterior, FDA a impus o avertizare în casetă pentru toate sulfonilureele. Sulfonil ureele inhibă canalele de potasiu dependente de adenozin trifosfat (ATP) care sunt prezente în cardiomiocite și celulele endoteliale vasculare coronariene și s-a postulat că prezența sulfonilureei în momentul unui eveniment coronarian acut previne o vasodilatație coronariană adecvată și, prin urmare, poate duce la o arie cardiacă prea mare . Cu toate acestea, riscul de deces cardiovascular observat de grupul UGDP nu a fost susținut de studiul ulterior UKPDS, care nu a arătat nicio diferență în riscul cardiovascular între utilizarea sulfonilureei (clorpropamidă, gliben clamid sau glipizidă) sau terapia cu insulină [15] (dar un beneficiu cu utilizarea metforminei, după cum sa menționat mai devreme r [16]). Studiul mare A Diabe tes Outcome Prevention Trial (ADOPT) a comparat terapia cu metformină, rosiglitazonă sau gliburidă în ceea ce privește controlul glicemic, dar din nou nu a găsit nicio diferență în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare (care nu au fost frecvente și au fost colectate ca evenimente adverse în timpul studiului) în grupurile de tratament după 4 ani de tratament. [45] În cele din urmă, studiul ADVANCE de scădere intensivă a glicemiei a folosit în principal gliclazida în brațul său de control intensiv al glucozei și nu a găsit niciun risc asociat cu această strategie. [22]

Studiile observaționale ulterioare au sugerat totuși în cea mai mare parte efecte nocive ale tratamentului cu sulfoniluree, în special în comparație cu terapia cu metformină. [40, 41, 47, 48] Dacă sulfonil ureele sunt asociate cu efecte adverse sau metforminul este protector, rămâne discutabil. Sulfonilureele sunt încă considerate o opțiune viabilă pentru terapia de linia a doua în cazul diabetului zaharat , în primul rând pe baza eficienței lor în scăderea glicemiei și a experienței extinse acumulate în utilizarea acestor agenți.

Tiazolidinedione

Tiazolidinedionele, care scad glucoza prin activarea factorului de transcripție nuclear, receptorul gamma activat de peroxizomi proliferator (PPAR- γ), sunt sensibilizatori de insulină.

Acestea nu cresc riscul de hipoglicemie și pot duce la un control mai durabil al glicemiei decât sulfonilureele sau metforminul. [45] Deși acești agenți îmbunătățesc mulți markeri intermediari ai riscului cardiovascular (de exemplu, proteina C reactivă și markerii funcției endoteliale), ei sunt asociați cu creștere substanțială în greutate, edem la nivelul extremităților inferioare, insuficiență cardiacă, fracturi osoase și, posibil, riscul de cancer al vezicii urinare.

Rosiglitazona, dar nu pioglitazona, a fost de fapt asociată cu un risc crescut de IM, [34] ceea ce a dus la limitarea utilizării acestuia în diabet. Prin urmare, cei doi membri ai clasei de tiazolidindione trebuie să fie luați în considerare separat dacă se dorește a fi înțelese riscurile și beneficiile lor individuale . Este de remarcat faptul că cele mai multe analize ale efectelor terapiilor de scădere a glicemiei asupra rezultatelor clinice grupează medicamentele din aceeași clasă și efectuează - comparații bazate pe clasă. Această practică se bazează pe presupunerea că medicamentele din aceeași clasă au un mod de acțiune similar și, prin urmare, vor avea un efect similar asupra rezultatelor clinice. Experiența cu rosiglitazonă și pioglitazonă, ambele membri ai clasei de tiazolidindionă, sugerează că medicamentele individuale din aceeași clasă pot afecta rezultatele clinice în moduri diferite.

După cum sa menționat deja, efectul rosiglitazonei asupra - evenimentelor cardiovasculare a fost analizat într-o meta-analiză foarte mediatizată, care a arătat un risc crescut de IM asociat cu utilizarea sa. [34] Mai multe alte meta-analize au confirmat efectele adverse asociate cu rosiglitazona, [49, 50] dar nu toți au găsit rău. [35, 36] Cu toate acestea, studiile observaționale compară rosiglitazona cu alte medicamente orale pentru diabet [51] sau cu pioglitazonă [52 - 54] au demonstrat în mod constant un risc crescut de mortalitate și insuficiență cardiacă cu utilizarea rosiglitazonei. Singurul studiu conceput special pentru a evalua rezultatele cardiovascolare asociate cu rosiglitazona a fost studiul RECORD (zona Rosiglita Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes). [55] ÎNREGISTRAȚI 4447 de pacienți cu diabet zaharat cu hiperglicemie controlată inadecvat tratați cu metfor min sau sulfoniluree în monoterapie pentru a primi, în plus, o sulfoniluree, metformină sau rosiglitazonă. În analiza finală a studiului, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul primar (spitalizare cardiovasculară sau deces cardiovascular) între grupuri, dar rata evenimentelor a fost mai mică decât cea așteptată, iar rata abandonului în studiu a fost ridicată, scăzând puterea de a detecta diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele. În special, riscul de insuficiență cardiacă a fost crescut de aproximativ două ori cu rosiglitazonă.

În cele din urmă, în studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D), 2368 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană obstructivă au fost randomizați din punct de vedere factorial pentru a) terapie medicală cu administrare de insulină [insulină sau sulfoniluree] versus sensibilizare la insulină sau sensibilizare la insulină]); și b) randomizat la tratament medical versus revascularizare coronariană (a priori determinată a fi intervenție coronariană percutanată [PCI] sau bypass coronarian [CABG]), evaluând efectele asupra decesului și evenimentelor cardiovasculare majore. [56] Nu a existat nicio diferență în ratele de deces și evenimente cardiovasculare între pacienții supuși revascularizării sau terapiei medicale sau între strategiile de furnizare a insulinei și sensibilizarea la insulină. Cu toate acestea, în stratul CABG, riscul de evenimente cardiovasculare

majore a fost semnificativ mai mic cu revascularizare și sensibilizare la insulină (18,7%), comparativ cu terapia de sensibilizare la insulină în monoterapie (32%, $P = 0,002$).

Deoarece rosiglitazona a fost prima tiazolidindionă utilizată pentru sensibilizarea la insulină, nu pare să existe un rău asociat cu utilizarea sa în cadrul acestui studiu. Cu toate acestea, studiul nu a fost conceput pentru a aborda în mod specific siguranța rosiglitazonei.

Având în vedere importanța dovezilor, în 2011, FDA a impus restricții privind prescrierea și utilizarea medicamentelor care conțin rosiglitazonă printr-o strategie de evaluare și atenuare a riscurilor (REMS). [57] Utilizarea rosiglitazonei a fost limitată la pacienții deja tratați cu succes cu acest medicament sau la pacienții ale căror niveluri de glucoză din sânge nu au putut fi controlate cu alte medicamente antihiperglicemie și care nu au dorit să utilizeze pioglitazonă în schimb. În iunie 2013, FDA a revizuit datele rejudecate din studiul RECORD și a concluzionat că studiul nu a găsit un risc crescut de IM sau deces asociat cu rosiglitazona. Prin urmare, în noiembrie 2013, FDA a ridicat restricțiile anterioare privind utilizarea rosiglitazonei. Având în vedere dezbaterile foarte mediatizate cu privire la siguranța rosiglitazonei, nu este clar dacă acest medicament va deveni din nou utilizat pe scară largă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Spre deosebire de rosiglitazonă, datele cu pioglitazonă par a fi mai liniștitoare în ceea ce privește rezultatele cardiovasculare. [48, 52–54, 58] Cel mai mare studiu finalizat care investighează efectele pioglitazonei asupra rezultatelor cardiovasculare a fost studiul Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive), în care 5238 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală macrovasculară stabilită au primit pioglitazonă sau placebo, adăugate la tratamentul inițial pentru diabet. [59] După o urmărire medie de 2,9 ani, a existat o reducere a riscului relativ de 10% la obiectivul principal (inclusiv mortalitate de orice cauză, IM non-fatal, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, revascularizare și amputație deasupra genunchiului), dar aceasta nu a atins semnificația statistică (P = 0,095) (Fig. 13-5). Rezultatul secundar și mai convențional al evenimentelor cardiovasculare majore a fost semnificativ scăzut cu pioglitazonă (HR 0,84, *P* = 0,03). Au fost ridicate îngrijorări cu privire la definirea tardivă a obiectivului secundar după începerea studiului, numărul mare de obiective secundare (mai mult de opt) și riscul crescut de insuficiență cardiacă în grupul de intervenție (16% față de 11,5%), care ar putea, în timp, să fi afectat negativ rezultatele studiului.

Pe scurt, beneficiile cardiovasculare ale tiazolidindionelor nu sunt complet clare. Asocierea rosiglitazonei cu IM, insuficiența cardiacă și mortalitatea este îngrijorătoare și majoritatea ghidurilor recomandă împotriva utilizării rosiglitazonei din aceste motive. Beneficiile potențiale ale pioglitazonei în studiul PROactive trebuie cântărite în raport cu riscul crescut de insuficiență cardiacă și fracturi.

Insulină

Pe măsură ce diabetul de tip 2 progresează, funcția celulelor beta scade și eficacitatea agenților orali pentru controlul glucozei scade. Cu toate acestea, secreția endogenă de insulină nu se pierde în totalitate în diabetul de tip 2, iar strategiile de utilizare a insulinei pot fi mai puțin complexe decât cele utilizate în tratamentul diabetului de tip 1. Principalele efecte secundare ale utilizării insulinei sunt creșterea în greutate și hipoglicemia. Având în vedere că insulina a fost folosită în practica clinică de zeci de ani și este un hormon peptidic inel care se găsește în mod natural, mai puține preocupări au fost ridicate anterior cu privire la siguranța sa cardiovasculară. Cu toate acestea, insulina poate induce, evident, hipoglicemie, care poate, la rândul său, să promoveze

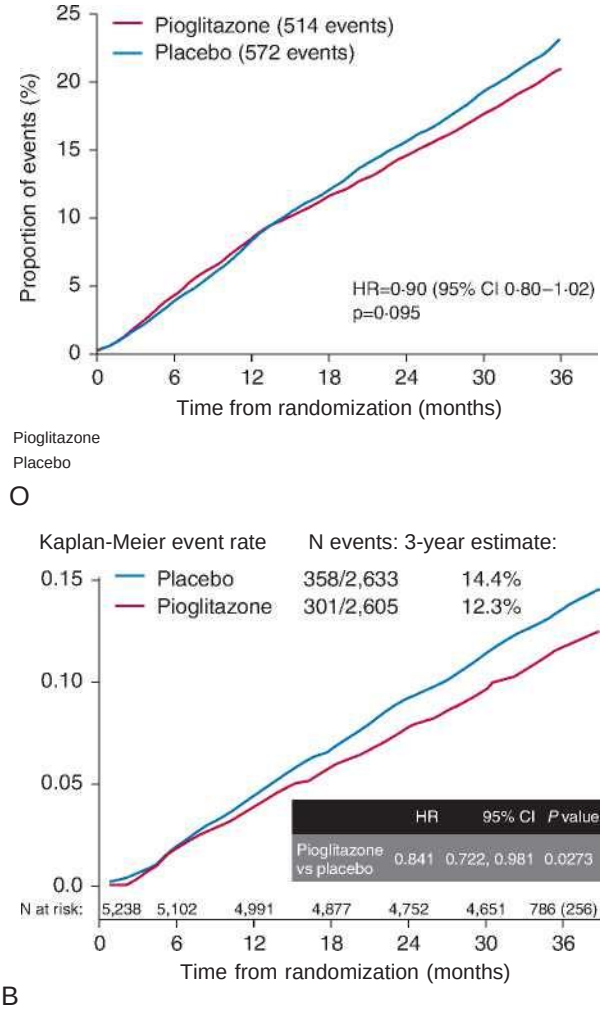


FIGURE 13-5 PROactive study. Time to primary composite endpoint (all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, revascularization, and above-knee amputation) and time to secondary endpoint (major cardiovascular events).

secrețiile adrenergice și aritmia, favorizează retenția de lichide și poate duce la hipokaliemie (mai ales atunci când este administrată intravenos) ca urmare a trecerii potasiului din spațiul extracelular în spațiul intracelular. Au fost ridicate îngrijorări recente cu privire la siguranța cardiovasculară a utilizării insulinei în diabetul de tip 2. [60] Aceste preocupări se bazează în primul rând pe studii observaționale care arată un risc crescut de mortalitate, mortalitate cardiovasculară și evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat tratați cu insulină în comparație cu alți agenți. [12, 61–63] Într-o astfel de analiză recentă, datele privind peste 84.000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 în GPRD au fost utilizate pentru a determina riscul rezultatului primar (primul eveniment cardiac advers major, primul cancer sau mortalitatea) asociat cu cinci regimuri diferite de scădere a glicemiei (monoterapia cu metfor min, monoterapie cu sulfoniluree, monoterapie cu insulină, plus metreaformă și sulfonină și sulfonină). [63] În comparație cu toate celelalte regimuri, monoterapia cu insulină a fost asociată cu un risc crescut de rezultat primar și mortalitate de toate cauzele. Natura observațională a studiului nu permite concluzii despre natura cauzală a acestor asocieri; riscul de vătămare poate fi mediat de insulină însăși sau de caracteristicile clinice ale pacienților cărora li se prescrie insulină. Într-adevăr, au existat diferențe importante în caracteristicile inițiale

între grupurile de tratament; în ciuda ajustării pentru o varietate de variabile, confuzia reziduală rămâne o limitare importantă.

Deși puține studii s-au concentrat în mod specific pe eficacitatea și siguranța insulinei pentru prevenirea - evenimentelor cardiovasculare, mai multe studii au testat utilizarea insulinei în timpul și după un IM acut pentru prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare și a mortalității. Primul studiu cu diabet zaharat, insulina glucoză în infarct miocardic acut (DIGAMI) a arătat o reducere semnificativă a mortalității (reducere absolută de 11%) asociată cu utilizarea insulinei de insulină-glucoză în timpul internării și a insulinei subcutanate după spitalizare pentru controlul glicemiei în comparație cu terapia standard la pacienții diabetici. [64] Deoarece nu a fost clar dacă beneficiul mortalității a fost rezultatul controlului glicemic în pacientul internat sau ambulatoriu în DIGAMI, studiul DIGAMI-2 a testat trei strategii diferite, inclusiv combinații de regimuri de control glicemic pe bază de insulină pentru pacienți internați și ambulatori. [65] Cu toate acestea, studiul a avut probleme cu recrutarea pacienților și nu a obținut diferențe în controlul glicemic între cele trei grupuri. Nu au existat diferențe de mortalitate între cele trei grupuri. Cu toate acestea, în analiza post-hoc a studiului DIGAMI-2, tratamentul cu insulina a fost de fapt asociat cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare nonfatale, dar nu și cu mortalitate. [66]

Studiul ORIGIN descris anterior a oferit dovezi mai liniștitoare cu privire la utilizarea insulinei glargin la adulții cu prediabet sau diabet precoce, dar nu a sugerat beneficii cardio-vasculare. [33] Utilizarea insulinei în acest studiu a fost asociată cu o reducere foarte modestă a nivelurilor deja scăzute de HbA1c (6,3% față de 6,0% în grupul standard față de insulină, respectiv) la sfârșitul a 2 ani, fără o reducere semnificativă a obiectivelor cardiovasculare, dar creșterea creșterii în greutate și a evenimentelor hipoglicemice. Mai mult, nu a existat niciun efect al glarginei asupra incidenței diferitelor tipuri de cancer, o preocupare ridicată din cauza rolului insulinei în creșterea, diferențierea și proliferarea celulelor și din cauza studiilor epidemiologice care indică riscul crescut de cancer asociat cu utilizarea acesteia. [67 , 68]

Terapii pe bază de incretină

Medicamentele care funcționează prin sistemul incretinelor au fost introduse relativ recent în farmacopeea diabetului de tip 2. Acești agenți fie imită, fie cresc concentrațiile circulante ale peptidei endogene asemănătoare glucagonului 1 (GLP-1), stimulând astfel secreția pancreatică de insulină într-un mod dependent de glucoză, suprimând producția de glucagon pancreatic, încetinind golirea gastrică și scăzând apetitul. Principalul avantaj al agoniștilor GLP-1 injectabili este pierderea în greutate, care este modestă la majoritatea pacienților, dar poate fi semnificativă la unii. Un efect secundar limitativ este greața și vărsăturile, în special la începutul cursului tratamentului. Preocupările cu privire la un risc crescut de tită pancreatică rămân nerezolvate. Inhibitorii orali ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) acționează predominant prin efecte asupra pancreasului endocrin și par a fi neutri în greutate. De obicei, niciuna dintre clasele pe bază de incretină nu provoacă hipoglicemie ca monoterapie.

Având în vedere introducerea recentă pe piață a acestor agenți și experiența limitată pe termen lung, rezultatele studiilor care evaluează rezultatele cardiovasculare abia încep să fie raportate și multe sunt încă în curs de desfășurare (Tabelul 13-2). Analogii GLP-1 sunt eficienți în îmbunătățirea controlului glicemic și reducerea
mai mulți factori de risc cardiovascular. Pe baza studiilor pe animale, terapia pe bază de GLP-1 poate atenua leziunile cardiace induse de ischemie , [69] dar vor fi necesare mai multe date pentru a evalua rezultatele cardiovasculare pe termen lung la oameni. [70]

Mai multe informații sunt disponibile în prezent cu privire la efectele cardiovasculare ale inhibitorilor DPP-4 și, până în prezent, par să nu mărească și nici să scadă evenimentele cardiovasculare. [71 , 72] Aceste efecte sunt dezamăgitoare, având în vedere că mai multe analize cardiovasculare grupate sponsorizate de industrie ale inhibitorilor DPP-4 au descris rate de risc mult sub 1 pentru evenimente cardiovasculare, [73 - 75.] ridicând speranțe pentru o clasă de agenți care ar putea reduce efectiv riscul cardiovascular. Cu toate acestea, două studii randomizate controlate mari au arătat că saxagliptina și alogliptina au avut un efect general neutru asupra evenimentelor cardiovasculare majore. În studiul Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus– Thrombolysis in Myocardial Infarct 53 (SAVOR-TIMI 53), 16.492 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezentau factori de risc sau antecedente de evenimente cardiovasculare au fost desemnați să primească saxagliptină în asociere cu medicația existentă pentru diabet zaharat sau la locul lor. [71] După o medie de 2,1 ani, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul principal (IM, accident vascular cerebral ischemic sau deces cardiovascular) între cele două grupuri (HR 1,0, 95% CI 0,89-1,12). Cu toate acestea, mai mulți pacienți din grupul tratat cu saxagliptin au raportat evenimente hipoglicemice (15,3% față de 11,7%, $P < 0,001$) și, oarecum neașteptat , mai mulți pacienți tratați cu saxagliptin au fost internați pentru insuficiență cardiacă (3,5% față de 2,8%, $P = 0,007$). Constatările privind creșterea riscului de insuficiență cardiacă sunt îngrijorătoare și justifică investigații suplimentare. În studiul Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care (EXAM INE), 5380 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care au avut un eveniment coronarian acut în ultimele 15 până la 90 de zile au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie alogliptin, fie placebo în plus față de un regim antihiperglicemic existent. [72] Similar cu constatările studiului SAVOR, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul principal (IM, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular) între cele două grupuri (HR 0,96, limita superioară a IC unilateral 1,16). Spitalizarea cu insuficiență cardiacă nu a fost un obiectiv prespecificat în EXAMINE, dar când a fost examinată într-un mod post-hoc (inclusiv acele evenimente care au avut loc după un obiectiv primar), au existat mai multe evenimente numerice, dar nu statistic, în grupul cu alogliptin (106 față de 89, HR 1,19, $P = 0,22$). [76] Alte trei studii cardiovasculare cu inhibitori ai DPP-4 sunt în curs de desfășurare (TECOS [saxagliptin], CAROLINA [linagliptin] și CARMELINA (linagliptin)). Câțiva alții care implică agoniști ai receptorilor GLP-1 (LEADER [liraglutidă], EXSCEL [exenatidă o dată pe săptămână exe natidă], ELIXA (lixisenatidă), SUSTAIN 6 [semaglutidă]) vor furniza date suplimentare necesare pentru a evalua efectele cardiovasculare ale acestor terapii. [69]

În rezumat, terapiile pe bază de incretină reduc nivelurile de HbA1c, nu duc la hipoglicemie (cel puțin, sub formă de monoterică) și nu sunt asociate cu creșterea în greutate sau IM, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular. Prin urmare, ei par a fi agenți atractivi pentru gestionarea diabetului de tip 2. Pe de altă parte, sunt foarte scumpe, pot crește riscul de insuficiență cardiacă în cazul saxagliptinului, iar celelalte riscuri și beneficii pe termen lung ale acestora nu sunt încă cunoscute.

Alți agenți

Acarboza este un inhibitor al alfa-glucozidazei care întârzie absorbția intestinală a carbohidraților. Acarboza este utilizată rar în

TABELUL 13-2 Rezumatul efectelor cardiovasculare asociate cu diferite clase de agenți de scădere a glicemiei

AGENT	MECANISM DE ACȚIUNE	REDUCERE Așteptată a HBA1C	EFECTE ADVERSE	EFECTE CARDIOVASCULARE
sulfoniluree				
Gliburidă (alias glibenclamidă) Glipizidă Glimepiridă Gliclazidă Tolbutamidă Clorpropamidă	Se leagă de receptorii de sulfoniluree de pe celulele insulelor pancreatice, închizând canalele K ATP , stimulând eliberarea de insulină. Durată de acțiune relativ lungă.	Aproximativ 1%-2%	Hipoglicemie Creștere în greutate	Hipoglicemia poate precipita ischemia, aritmia. ATP cardiac poate afecta precondiționarea ischemică. Studiile observaționale sugerează rezultate BCV mai proaste în comparație cu metformina.
Glinide				
Repaglinidă Nateglinidă	Se leagă de receptorii de sulfoniluree de pe celulele insulelor pancreatice, închizând canalele K ATP , stimulând eliberarea de insulină. Durată de acțiune relativ scurtă.	Aproximativ 1%-2%	Hipoglicemie Creștere în greutate	Hipoglicemia poate precipita ischemia, aritmia. ATP cardiac poate afecta precondiționarea ischemică. Există puține studii privind rezultatele BCV.
Biguanida				
Metformină	Activează AMP-kinaza și reduce producția hepatică de glucoză.	Aproximativ 1%-2%	Diaree, greață Acidoză lactică Scade nivelurile de B 12	Poate îmbunătăți rezultatele BCV (UKPDS 34). Rezultate BCV favorabile în majoritatea studiilor observaționale. Nu trebuie utilizat la pacienții cu IC acută sau instabilă din cauza riscului de acidoză lactică.
Inhibitori de α-glucozidază				
Voglibioză Acarboză Miglitol	Absorbția intestinală lentă a carbohidraților.	Aproximativ 0,5%-1,0%	Gaze, balonare	Poate reduce riscul de IM (STOP-NIDDM).
Tiazolidinedione				
Pioglitazonă Rosiglitazonă	Activați receptorul nuclear PPAR- γ , crescând sensibilitatea periferică la insulină. De asemenea, reduce producția hepatică de glucoză.	Aproximativ 1%-1,5%	Creștere în greutate Edem, Fracturi HF ? Cancerul vezicii urinare (pioglitazonă)	Contraindicat în HF Clasa III sau IV NYHA (din cauza retenției de lichide); nu este recomandat în clasa II HF. Pioglitazona poate reduce IM, riscul de accident vascular cerebral (PROactiv), dar crește riscul de IC. Rosiglitazona poate crește riscul de IM
Agoniști ai receptorilor GLP-1				
Exenatidă Liraglutidă Albiglutidă	Crește secreția de insulină dependentă de glucoză, scade secreția de glucagon și întârzie golirea gastrică.	Aproximativ 1%-1,5% Aproximativ 0,6%-0,8%	Greață, vărsături	Rezultatele pe termen lung nu sunt cunoscute.
Inhibitori DPP-4				
Sitagliptin Saxagliptin Linagliptin Vildagliptin Alogliptin	Inhiba degradarea GLP-1 endogen (și GIP-1), crescând astfel nivelurile de incretină.			Alogliptina și saxagliptinul au un efect neutru asupra rezultatelor cardiovasculare, dar saxagliptinul poate crește riscul de IC.
Analog de amilină				
Pramlintide	Scade secreția de glucagon și întârzie golirea gastrică.	Aproximativ 0,4%-0,6%	Greață, vărsături	Rezultatele pe termen lung nu sunt cunoscute.
Insulinele				
Glargine, detemir, degludec NPH Regulat Lispro, aspart, glulizină Premixat	Creșteți aportul de insulină.	Teoretic nelimitat	Hipoglicemie Creștere în greutate Edem (la doze mari)	Puține studii controlate randomizate arată efecte neutre asupra rezultatelor cardiovasculare, dar studiile observaționale sugerează un risc crescut de evenimente cardiovasculare și de mortalitate în comparație cu agenții antihiperglicemici orali.
Inhibitori SGLT-2				
Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	Blochează reabsorbția încărcăturii de glucoză filtrată în tubul proximal, ducând la glucozurie	Aproximativ 0,5%-1,0%	Infecții micotice genitale Infecții ale tractului urinar Scăderea reversibilă a RFG Reacții adverse hemodinamice Creșterea LDL-colesterolului	Reducerea tensiunii arteriale sistolice Pierdere în greutate Nu există date pe termen lung privind rezultatele CV-ului

AMP = monofosfat de adenozină; BCV = Boală cardiovasculară; GFR = rata de filtrare glomerulară; GIP-1 = polipeptidă inhibitoare gastrică-1; GLP-1 = Glucagon-like peptide-1; IC = insuficienta cardiaca; K ATP = canal de potasiu sensibil la adenozin trifosfat (ATP); NYHA = Asociația Inimii din New York; SGLT-2 = co-transportator sodiu-glucoză 2.
Date de la Inzucchi și McGuire.

Statele Unite din cauza efectelor secundare gastrointestinale. Analizele post-hoc ale studiului STOP-NIDDM au arătat o reducere a obiectivelor cardiovasculare, dar, după cum sa menționat mai devreme, au existat probleme cu proiectarea și desfășurarea studiului. [32] Un alt agent, colesevelam, un sechestrator de acizi biliari, este utilizat în mod obișnuit pentru a scădea nivelurile de lipoproteine cu densitate joasă (LDL), dar, de asemenea, reduce moderat glucoza. Agonistul dopaminergic bromocriptina reduce nivelul de glucoză, dar foarte modest, și este disponibil în Statele Unite doar pentru terapia antihiperglicemică. Un studiu de 52 de săptămâni a evaluat siguranța generală și cardiovasculă pe termen scurt a bromocriptinei în diabetul de tip 2. [77] Frecvența evenimentelor adverse grave a fost comparabilă între brațele de tratament, dar mai puțini pacienți au prezentat evenimente cardiovasculare la bromocriptină comparativ cu grupul placebo (HR 0,60, 95% CI 0,35-0,96). Studiile viitoare vor trebui să confirme dacă bromocriptina este într-adevăr asociată cu reducerea riscului cardiovascular pe termen lung.

Agenții mai noi, cum ar fi inhibitorii SGLT-2, care scad glucoza prin inhibarea unui cotransportator renal și, prin urmare, scad reabsorbția glucozei în rinichi, au fost aprobați recent de FDA, dar sunt în curs de desfășurare studii pentru a determina siguranța și eficacitatea lor pe termen lung. [78 , 79] Studiile pe termen scurt sugerează că acești agenți scad HbA1c cu 0,5% până la 1%, nu conduc la hipoglicemie (în monoterapie) și scad tensiunea arterială și greutatea, dar sunt asociați cu infecții genitale micotice și evenimente adverse legate de diureza osmotică. [80 .85] Alte medicamente pentru scăderea glicemiei care stimulează secreția de insulină dependentă de glucoză sunt, de asemenea, testate pentru eficacitatea și siguranța lor. [86] Va dura ceva timp pentru a înțelege impactul cardiovascular al acestor agenți mai noi asupra pacienților cu diabet zaharat de tip 2.

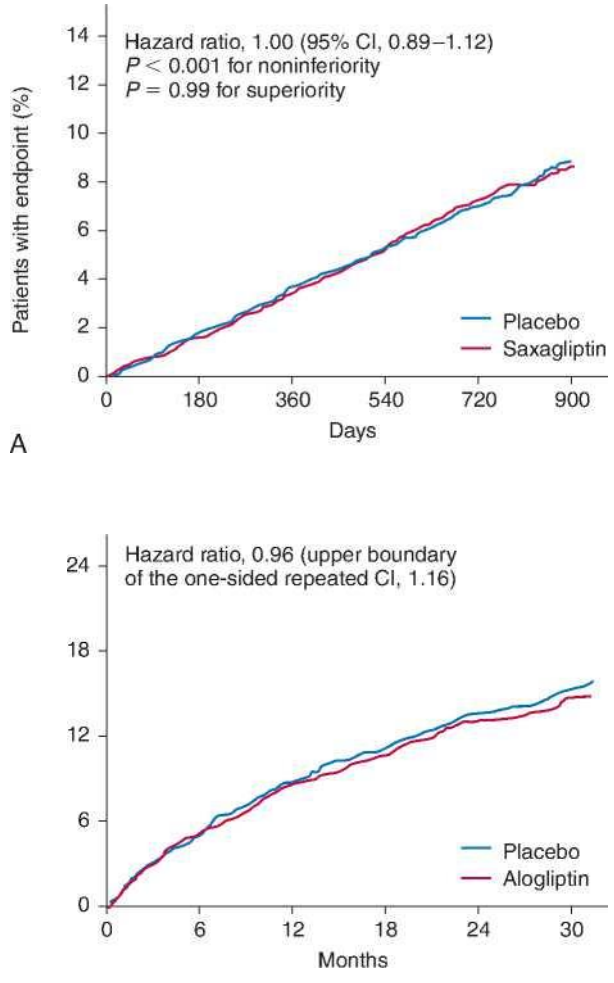


FIGURE 13-6 Summary of results from A, SAVOR and B, EXAMINE trials, in which saxagliptin and alogliptin were compared against placebo with respect to major cardiovascular outcomes (myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death).[71] *(Modified from NEJM.)*

RISCURI ASOCIATE CU MEDICAMENTE ANTIHIPERGLICEMICE

Dacă eforturile de reducere a nivelului de glucoză nu au fost asociate cu niciun risc, ar putea exista mai puțină ezitare de a le normaliza la pacienții diabetici. În realitate, beneficiile scăderii glicemiei trebuie cântărite în raport cu povara tratamentului și riscurile cunoscute, precum și potențiale ale terapiei. Deoarece datele privind impactul diverșilor agenți anti-hiperglicemici asupra rezultatelor clinice pe termen lung sunt limitate, deciziile clinice cu privire la tipul și intensitatea scăderii glicemiei trebuie luate cu o anumită incertitudine în minte (Fig. 13-6). Vom revizui acum datele despre riscurile cunoscute asociate cu agenții antihiperglicemici. Aceste informații sunt esențiale pentru luarea deciziilor în cunoștință de cauză și ar trebui discutate cu pacienții pe măsură ce sunt luate în considerare strategiile de tratament.

Hipoglicemie

Urmărirea unui control strict al glucozei este adesea împiedicată de preocupările legate de hipoglicemie. Hipoglicemia care necesită asistență terță parte este obișnuită în cursul terapiei diabetului de tip 2 și apare cu o frecvență de aproximativ 35 de episoade la 100 pacient-ani în rândul pacienților tratați cu insulină. [87] Hipoglicemia care apare în timpul tratamentului a fost asociată cu mai multe evenimente adverse, inclusiv creșterea mortalității, [88 , 89.] risc mai mare de demență, [90] cade, [91] fracturi legate de cădere, [92] evenimente cardiovasculare, [89 , 93 , 94] și calitatea vieții proastă legată de sănătate. [95 , 96]

În special, relația dintre hipoglicemie și evenimentele cardiace ulterioare merită atenție. Există o număr de mecanisme plauzibile prin care hipoglicemia acută - poate declanșa ischemie, aritmie și evenimente cardiovasculare (Fig. 13-7). Hipoglicemia crește nivelurile de hormoni contrareglatori, cum ar fi epinefrina și nici epinefrina, care pot induce creșterea frecvenței cardiace și/sau contractilității, crescând consumul miocardic de oxigen , precipitând în același timp vasoconstricția și agregarea trombocitelor. Hipoglicemia acută în prezența hipocalemiei prelungește repolarizarea cardiacă, crește intervalul QT, favorizând o stare proaritmică. Un studiu al pacienților cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2 care s-au prezentat la spital cu hipoglicemie severă a documentat hipokaliemie frecventă , prelungirea intervalului QT și hipertensiune arterială severă în timpul evenimentelor hipoglicemice. [97] Deși studiile pe animale au verificat efectul hipoglicemiei asupra leziunii ischemice miocardice, [98] datele la oameni sunt mai puțin clare, iar dezbaterile continuă cu privire la faptul dacă hipoglicemia este un mediator sau doar un marker al unor astfel de rezultate adverse – adică, înclinația către hipoglicemie identifică pur și simplu persoanele mai bolnave care și-au pierdut capacitatea de contrareglare?

Datele din studiile clinice arată în mod constant că atribuirea

III

unei strategii intensive de control al glicemiei este asociată cu un risc de hipoglicemie de două ori până la trei ori mai mare în comparație cu îngrijirea standard. [15, 18, 22, 99, 100] În setările de încercare, hipoglicemia care necesită asistență terță parte a apărut cu o frecvență

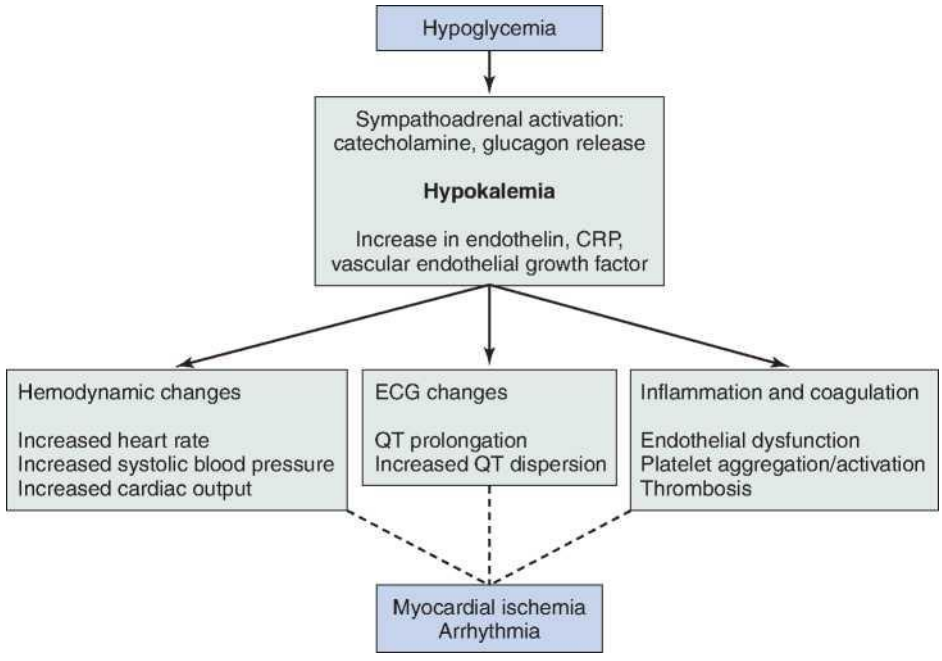


FIGURE 13-7 Proposed mechanisms linking hypoglycemia with cardiovascular events. CRP = C-reactive protein; EKG = Electrocardiogram.

de 0,6 până la 12 evenimente anual la 100 de pacienți în grupul de terapie intensivă și 0,2 până la 4 evenimente în grupul de terapie standard - mult mai puțin frecvent decât în cadrul comunității. Deși relația dintre terapia intensivă și hipoglicemie pare clară, relația dintre nivelul atins de control glicemic și hipoglicemie este mai complexă. În Studiul pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT) al pacienților cu diabet de tip 1, a fost observată o relație inversă între nivelul HbA1c și hipoglicemia gravă, numărul de evenimente crescând în mod logic odată cu scăderea HbA1c. [100] În schimb, analizele detaliate post-hoc ale participanților ACCORD cu diabet de tip 2 au arătat că pacienții cu un control glicemic mai slab au avut un risc mai mare de hipoglicemie, indiferent de atribuirea tratamentului. [101] De fapt, o scădere mai mare a nivelului de HbA1c în primele 4 luni ale studiului nu a fost asociată cu risc crescut de hipoglicemie. Mai degrabă, pacienții care au început cu niveluri inițiale mai mari de HbA1c și nu au putut să-și reducă nivelurile de glucoză din sânge păreau să fie cu cel mai mare risc pentru această complicație. Mai mult, participanții cu niveluri persistente crescute de HbA1c peste 7% după inițierea strategiei intensive au avut un risc de mortalitate mai mare decât cei care au obținut niveluri glicemice mai scăzute (< 7%). [19] Ce mediază de fapt riscul mai mare de hipoglicemie și mortalitate în această situație nu este clar, dar rezultatele sugerează că încercările agresive de a intensifica tratamentul la pacienții care rămân hiperglicemici pot conferi un risc foarte mare pentru hipoglicemie ulterioară.

Alți factori de risc aparent pentru hipoglicemie, în afară de scăderea intensă a glicemiei, includ tratamentul cu medicamente cu insulină sau sulfoniluree, [102.] vârsta mai mare, [101] nivel scăzut de alfabetizare în domeniul sănătății, [103] durata mai mare a diabetului zaharat, [101] insuficiență renală, [102] polifarmacie, [104] afectare cognitivă de bază, [105] și internare recentă în spital în 30 de zile. [104]

Alte efecte adverse ale medicamentelor

Controlul intensiv al glicemiei necesită de obicei polifarmacie pentru a atinge țintele HbA1c, iar efectele adverse ale medicamentelor necesită o atenție atentă. Chiar și la pacienții care nu
alegeți ținte glicemice strânse, mai multe medicamente pentru scăderea glucozei sunt adesea necesare odată cu creșterea duratei bolii, deoarece funcția celulelor beta scade.

Importanța relativă a diferitelor efecte adverse ale medicamentelor poate varia de la pacient la pacient. Creșterea în greutate este de obicei asociată cu utilizarea de insulină, sulfoniluree și tiazolidindione. Insuficiența cardiacă, edemul și fracturile sunt asociate cu utilizarea tiazolidindionelor. Efectele secundare gastrointestinale complică tratamentul cu metformină, acarboză și unele dintre terapiile pe bază de incretină. În general, reacțiile la medicamente cresc în frecvență odată cu utilizarea mai multor medicamente. Adăugarea unui alt medicament pentru a reduce glicemia poate reprezenta, de asemenea, o povară financiară și poate crește semnificativ timpul și efortul necesar pentru gestionarea diabetului (inclusiv, potențial, monitorizarea glicemiei capilare).

IMPLICAȚII PENTRU PRACTICA CLINICĂ

Care este efectul managementului glucozei asupra evenimentelor CHD la pacienții cu diabet zaharat de tip 2? Pe baza datelor disponibile, scăderea intensivă a glicemiei pare, în cel mai bun caz, să scadă modest riscul de CHD cu aproximativ 15% în comparație cu strategiile standard pentru glucoză. Presupunând un risc de 10 ani de CHD de 17,4% (brațul de control al UKPDS), numărul necesar de tratat (NNT) variază de ordinul 41 până la 46 pe parcursul a 10 ani pentru a preveni un eveniment CHD. [106] Dar tipul de terapie antihiperglicemică? Înțelegerea noastră a implicațiilor tipului specific de terapie asupra acestor rezultate abia începe să apară. Cele mai bune rezultate cardiovasculare par să fie asociate cu utilizarea metforminei, dar aceste date se bazează doar pe un subgrup mic de pacienți cu UKPDS și pe date observaționale. Sulfonilureele în comparație cu metforminul par să fie asociate cu rezultate inferioare, iar impactul tiazolidindionelor rămâne oarecum neclar (cu o sugestie de rezultate mai bune pentru CHD cu pioglita-zonă, dar o creștere a insuficienței cardiace). Efectul unor terapii mai noi pe bază de incretină asupra rezultatelor cardiovasculare pare neutru până acum.

III

Cine este pacientul și care sunt obiectivele sale pentru îngrijire? Pentru a ajuta pacienții să ia cele mai bune decizii cu privire la îngrijirea lor, medicii trebuie să ia în considerare caracteristicile clinice ale unui pacient și contextul în care acesta trăiește pentru a determina modul în care acești diferiți factori pot influența relația dintre tratament și rezultate. Datele care să ghideze acest tip de tratament individual lipsesc, iar cercetările viitoare sunt esențiale necesare pentru a oferi informații mai bune pentru a ghida deciziile personalizate. Pe baza datelor existente, pacienții cu niveluri ridicate de comorbiditate pot obține un beneficiu cardiovascular mai mic din controlul intensiv al glicemiei, [107.] și majoritatea ghidurilor sugerează ținte glicemice mai mari pentru pacienții mai în vârstă cu diabet zaharat de durată mai lungă, boli cardiovasculare stabilite și risc crescut de hipoglicemie. În mod natural, acești pacienți prezintă un risc de bază mai mare de apariție a bolii coronariene, dar par să beneficieze mai puțin de un control glicemic strict. În schimb, beneficiile controlului agresiv al lipidelor și ale tensiunii arteriale par să fie cele mai mari pe baza riscului de CHD subiacent ridicat, deși beneficiile relative vor depinde în mod clar și de riscul de mortalitate concurent și de medicamentele curente. [107]

După cum sa sugerat deja, esențiale pentru luarea deciziilor cu privire la tratament sunt preferințele și obiectivele pacientului pentru îngrijire. Îngrijirea centrată pe pacient trebuie să înceapă prin a determina aceste preferințe și obiective, deoarece înțelegerea lor este indispensabilă pentru a oferi îngrijiri care să răspundă și să respecte nevoile pacienților. Un proces comun de luare a deciziilor subliniază un parteneriat între valorile și preferințele pacientului și cunoștințele medicului cu privire la dovezile și raționamentul clinic. Deciziile sunt foarte individualizate, bazate pe dovezile disponibile, iar incertitudinea trebuie recunoscută atunci când există. De exemplu, un control glicemic mai intens la un pacient care se luptă deja cu un regim complex poate duce la un pacient suprasolicitat care nu poate face față bolii sale. Într-adevăr, oarecum paradoxal, promovarea terapiei intensive antihiperglicemice poate scădea aderența la alte terapii bazate mai mult pe dovezi. Într-o astfel de circumstanță, poate fi rezonabil să se liberalizeze țintele glicemice într-o anumită măsură. Pe de altă parte, un pacient al cărui obiectiv cel mai important este prevenirea complicațiilor diabetului poate alege să-și asume povara suplimentară a terapiei cu insulină sau a medicamentelor multiple pentru a controla nivelurile de glucoză din sânge cu intensitate ridicată.

Cum să acordați prioritate scăderii glicemiei în planul general de îngrijire a diabetului zaharat al pacientului este, de asemenea, extrem de important. În mod clar, terapia cu statine, renunțarea la fumat, aspirina pentru pacienții corespunzători și controlul tensiunii arteriale sunt pilonii centrali ai reducerii riscului cardiovascular. La nivel de populație, pe baza datelor UKPDS, mai puține persoane ar trebui tratate cu control strict al tensiunii arteriale (NNT 23) decât controlul intensiv al glicemiei (NNT 46) pentru a preveni un eveniment de IM. [108] În mod similar, terapia cu lipide pentru prevenirea primară (NNT 34 sau 35) și prevenirea secundară (NNT 13 sau 14) pare a fi mai eficientă pentru evenimentele cardiovasculare decât controlul intensiv al glicemiei. [109] Cu toate acestea, pentru pacienții individuali, - strategia optimă este încă necunoscută. De asemenea, nu este clar dacă pacienții se vor descurca mai bine dacă fiecare problemă este abordată secvențial sau dacă sunt abordate simultan și cum variază acest lucru în funcție de gradul de niveluri ale factorilor de risc în afara intervalului.

În ciuda deceniilor de studiu, rămânem în mare parte ignoranți cu privire la beneficiile și riscurile terapiei antihiperglicemiante în ceea ce privește riscul bolilor cardiovasculare. Cercetările din următorul deceniu trebuie să ne ofere informații mai bune, astfel încât pacienții să poată lua decizii cu privire la țintele de glucoză și strategiile antihiperglicemice care să le optimizeze rezultatele.

Referințe

1. Stern MP: Diabet și boli cardiovasculare. Ipoteza „ solului comun ” , *Diabet* 44:369 – 374, 1995.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral – actualizare 2012: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 125:e2 – e220, 2012.
3. Cowie CC, Rust KF, Ford ES și colab.: Contabilitatea completă a diabetului și pre-diabetului în populația din SUA în 1988 – 1994 și 2005 – 2006, *Diabetes Care* 32:287 – 294, 2009.
4. Fișă națională despre diabet: informații generale și estimări naționale despre diabet în Statele Unite, 2011.
5. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, et al: Tendințe în ratele de deces în rândul adulților din SUA cu și fără diabet între 1997 și 2006: constatări din sondajul național de interviu de sănătate, *Diabetes Care* 35:1252 – 1257, 2012.
6. Fox CS, Coady S, Sorlie PD și colab: Creșterea sarcinii cardiovasculare datorate diabetului zaharat : studiul Framingham Heart, *Circulation* 115:1544 – 1550, 2007.
7. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y și colab: Relația dintre glucoză și evenimentele cardiovasculare incidente. O analiză de metaregresie a datelor publicate din 20 de studii pe 95.783 de indivizi urmărite timp de 12,4 ani, *Diabetes Care* 22:233 – 240, 1999.
8. Khaw KT, Wareham N, Bingham S și colab.: Asociația hemoglobinei A1c cu bolile cardiovasculare și mortalitatea la adulți: Investigația europeană prospectivă asupra cancerului în Norfolk, *Ann Intern Med* 141:413 – 420, 2004.
9. Selvin E, Steffes MW, Zhu H și colab.: Hemoglobină glicată, diabet și risc cardiovascular la adulții nondiabetici, *N Engl J Med* 362:800 – 811, 2010.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Asocierea glicemiei cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observațional prospectiv, *Br Med J (Clin Res Ed)* 321:405 – 412, 2000.
11. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G și colab.: Meta-analiză: hemoglobina glicozilata și boala car diovasculară în diabetul zaharat, *Ann Intern Med* 141:421 – 431, 2004.
12. Currie CJ, Peters JR, Tynan A și colab.: Supraviețuirea în funcție de hba(1c) la persoanele cu diabet de tip 2: un studiu de cohortă retrospectiv, *Lancet* 375:481 – 489, 2010.
13. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, et al: Control glicemic, complicații și deces la pacienții diabetici mai în vârstă: studiul diabetului și îmbătrânirii, *Diabetes Care* 34:1329 – 1336, 2011.
14. Colayco DC, Niu F, McCombs JS, et al: A1c și rezultatele cardiovasculare în diabetul de tip 2: un studiu de caz-control imbricat, *Diabetes Care* 34:77 – 83, 2011.
15. Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS), *Lancet* 352:837 – 853, 1998.
16. Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicațiilor la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lan cet* 352:854 – 865, 1998.
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: Urmărirea pe 10 ani a controlului intensiv al glucozei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 359:1577 – 1589, 2008.
18. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP și colab.: Effects of intensive glucose downing in type 2 diabe tes, *N Engl J Med* 358:2545 – 2559, 2008.
19. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ și colab: Relații epidemiologice dintre a1c și mortalitatea tuturor cauzelor în timpul unei urmăriri medii de 3,4 ani a tratamentului glicemic în studiul acord, *Diabetes Care* 33:983 – 990, 2010.
20. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al: Asocierea între hipoglicemie simptomatică, severă și mortalitate în diabetul de tip 2: analiza epidemiologică retrospectivă a studiului acord, *Br Med J (Clin Res Ed)* 340:b4909, 2010.
21. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S și colab.: Efectele pe termen lung ale scăderii intensive a glicemiei asupra rezultatelor car diovasculare, *N Engl J Med* 364:818 – 828, 2011.
22. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Control intensiv al glicemiei și rezultate vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 358:2560 – 2572, 2008.
23. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al: Reevaluarea eficacității metforminei în tratamentul - diabetului de tip 2: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *PLoS Med* 9:e1001204, 2012.
24. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C și colab.: Control intensiv glicemic pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2: revizuire sistematică cu meta-analiză și analiză secvențială a studiilor clinice randomizate, *Br Med J (Clin Res Ed)* 343:d6898, 2011.
25. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al: Revizuire sistematică: controlul glucozei și bolile cardiovasculare în diabetul de tip 2, *Ann Intern Med* 151:394 – 403, 2009.
26. Marso SP, Kennedy KF, House JA, et al: Efectul controlului intensiv al glucozei asupra mortalității de orice cauză și cardiovasculare, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 : o revizuire sistematică și meta-analiză, *Diab Vasc Dis Res* 7:119 – 130, 2010.
27. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al: Efectul controlului intensiv al glucozei asupra rezultatelor cardiovasculare și a morții la pacienții cu diabet zaharat: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *Lancet* 373:1765 – 1772, 2009.
28. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ și colab.: Controlul intensiv al glucozei și rezultatul macrovascular în diabetul de tip 2, *Diabetologia* 52:2288 – 2298, 2009.
29. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE și colab.: Reducerea incidenței diabetului de tip 2 cu intervenție în stilul de viață sau metformin, *N Engl J Med* 346:393 – 403, 2002.
30. Ratner R, Goldberg R, Haffner S și colab.: Impactul stilului de viață intensiv și al terapiei cu metformină asupra factorilor de risc cardiovascular în programul de prevenire a diabetului, *Diabetes Care* 28:888 – 894, 2005.
31. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF și colab.: Urmărirea pe 10 ani a incidenței diabetului și pierderii în greutate în studiul rezultatelor programului de prevenire a diabetului, *Lancet* 374:1677 – 1686, 2009.
32. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R și colab.: Tratamentul cu acarboză și riscul de boală cardiovasculară și hipertensiune arterială la pacienții cu toleranță redusă la glucoză: studiul STOP-NIDDM, *JAMA* 290:486 – 494, 2003.
33. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al: Basal insulina and cardio vascular and other outcomes in dysglycemia, *N Engl J Med* 367:319 – 328, 2012.
34. Nissen SE, Wolski K: Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic și deces din cauze cardiovasculare, *N Engl J Med* 356:2457 – 2471, 2007.
35. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, și colab.: Rosiglitazone pentru diabetul zaharat de tip 2, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, CD006063.
36. Diamond GA, Bax L, Kaul S: Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarc tion and cardiovascular death, *Ann Intern Med* 147:578 – 581, 2007.
37. Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Centrul de Administrare a Alimentelor și Medicamentelor pentru Evaluare și Cercetare a Medicamentului (CDER), îndrumări pentru industrie; diabet zaharat — evaluarea riscului cardio-vascular în noile terapii antidiabetice pentru tratarea diabetului de tip 2, 2008.
38. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S și colab.: Eficacitatea și siguranța comparativă a medicamentelor pentru

diabetul de tip 2: o actualizare care include medicamente noi și combinații de 2 medicamente, *Ann Intern Med* 154:602 – 613, 2011.

39. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al: Efectele pe termen lung ale metforminei asupra metabolismului și bolii microvasculare și macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Arch Intern Med* 169:616 – 625, 2009.
40. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH și colab.: Scăderea mortalității asociată cu utilizarea metforminei în comparație cu monoterapie cu sulfoniluree în diabetul de tip 2, *Diabetes Care* 25:2244 – 2248, 2002.

41. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, et al: Risc de boli cardiovasculare și mortalitate pentru toate cauzele în rândul pacienților cu diabet de tip 2 medicamente antidiabetice orale prescrise: studiu de cohortă retrospectiv folosind baza de date de cercetare de practică generală din Marea Britanie, *Br Med J (Clin Res Ed)* 339:b4731, 2009.
42. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al: Comparative effectiveness of sulfonilurea and metfor min montherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study, *Ann Intern Med* 157:601 – 610, 2012.
43. McAfee AT, Koro C, Landon J și colab.: Rezultatele bolii coronariene la pacienții care primesc agenți antidiabetici, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16:711 – 725, 2007.
44. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J și colab.: Comparație între metformină și insulină versus insulină singură pentru diabetul de tip 2: revizuire sistematică a studiilor clinice randomizate cu meta- analize și analize secvențiale ale trialului, *Br MedJ (Clin Res Ed)* 344:e1771, 2012.
45. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA și colab.: Durabilitatea glicemică a monoterapiei cu rosiglitazonă, metformină sau gliburid, *N Engl J Med* 355:2427 – 2443, 2006.
46. Un studiu al efectelor agenților de hipoglicemie asupra complicațiilor vasculare la pacienții cu diabet zaharat la adulți. Vi. Raport suplimentar privind evenimentele nonfatale la pacienții tratați cu tolbutamidă , *Diabet* 25:1129 – 1153, 1976.
47. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT și colab: Relația doză-răspuns între medicamentele sulfonilureice și mortalitatea în diabetul zaharat de tip 2: un studiu de cohortă bazat pe populație, *CMAJ* 174:169 – 174, 2006.
48. Morgan CL, Poole CD, Evans M, et al: Ce urmează după metformină? O evaluare retrospectivă a rezultatului terapiilor de a doua linie, de scădere a glicemiei la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, *J Clin Endocrinol Metab* 97:4605 – 4612, 2012.
49. Singh S, Loke YK, Furberg CD: Riscul pe termen lung de evenimente cardiovasculare cu rosiglitazonă: o meta analiză, *JAMA* 298:1189 – 1195, 2007.
50. Cobitz A, Zambanini A, Sowell M, și colab.: O evaluare retrospectivă a insuficienței cardiace congestive și a evenimentelor de ischemie miocardică la 14.237 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 înrolați în 42 de studii clinice randomizate, dublu-orb, pe termen scurt, cu rosiglitazonă, *Farmacoepidemiol Medicament* : 2787869 .
51. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE și colab.: Tiazolidinedione și rezultate cardiovasculare la pacienții vârstnici cu diabet, *JAMA* 298:2634 – 2643, 2007.
52. Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH: Comparație a rezultatelor cardiovasculare la pacienții vârstnici cu diabet care au inițiat terapia cu rosiglitazonă vs pioglitazonă, *Arch Intern Med* 168:2368 – 2375, 2008.
53. Juurlink DN, Gomes T, Lipscombe LL și colab.: Evenimente cardiovasculare adverse în timpul tratamentului cu pioglitazonă și rosiglitazonă: studiu de cohortă bazat pe populație, *Br Med J (Clin Res Ed)* 339:b2942, 2009.
54. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, și colab: Risc de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și deces la pacienții vârstnici tratați cu rosiglitazonă sau pioglitazonă, *JAMA* 304:411 – 418, 2010.
55. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al: Rosiglitazona evaluată pentru rezultatele cardiovasculare vine în terapia combinată cu agenți orali pentru diabetul de tip 2 (record): un studiu deschis, multicentric, randomizat, *Lancet* 373:2125 – 2135, 2009.
56. Frye RL, August P, Brooks MM, și colab.: Un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala arterială coronară, *N Engl J Med* 360:2503 – 2515, 2009.
57. Comunicarea FDA privind siguranța medicamentelor: strategie actualizată de evaluare și atenuare a riscurilor (REMS) pentru a restricționa accesul la medicamentele care conțin resiglitazonă, inclusiv Avandia, Avandamet și Avandaryl, 2011. http://fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm2555005.htm . Accesat 09 ianuarie 2013.
58. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ și colab.: Pioglitazona și riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: o meta-analiză a studiilor randomizate, *JAMA* 298:1180 – 1188, 2007.
59. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ și colab.: Prevenirea secundară a evenimentelor macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în studiul PROACTIVE (prospectiv studiu clinic cu pioglitazonă în evenimente macrovasculare): un studiu controlat randomizat, *Lancet* 366:1279 – 1289, 2005.
60. Currie CJ, Johnson JA: Profilul de siguranță al insulinei exogene la persoanele cu diabet zaharat de tip 2: justificarea îngrijorării, *Diabetes Obes Metab* 14:1 – 4, 2012.
61. Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT și colab.: Utilizarea insulinei și riscul crescut de mortalitate în diabetul de tip 2: un studiu de cohortă, *Diabetes Obes Metab* 12:47 – 53, 2010.
62. Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, și colab: Tratamentul de scădere a glicemiei la pacienții cu boală coronariană este important din punct de vedere prognostic nu numai în diabetul zaharat stabilit, ci și nou detectat: un raport de la Euro Heart Survey on Diabet and Heart, *Eur Heart J* 29:177 – 184, 2008.
63. Currie CJ, Poole CD, Evans M, et al: Mortalitatea și alte rezultate importante legate de diabet cu insulină față de alte terapii antihiperglicemice în diabetul de tip 2, *J Clin Endocrinol Metab*, 2013.
64. Malmberg K: Studiu prospectiv randomizat al tratamentului intensiv cu insulină asupra supraviețuirii pe termen lung după infarct miocardic acut la pacienții cu diabet zaharat. Grupul de studiu Digami (diabet zaharat, perfuzie de insulină glucoză în infarctul miocardic acut), *BMJ* 314:1512 – 1515, 1997.
65. Malmberg K, Ryden L, Wedel H și colab.: Controlul metabolic intens prin intermediul insulinei la pacienții cu diabet zaharat și infarct miocardic acut (digami 2): efecte asupra mortalității și morții , *Eur Heart J* 26:650 – 661, 2005.
66. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, și colab.: Implicații prognostice ale tratamentului pentru scăderea glicemiei la pacienții cu infarct miocardic acut și diabet: experiențe dintr-o urmărire extinsă a perfuziei de insulină-glucoză în diabetul zaharat în infarctul miocardic acut (digami) 2 studiu, *Diabetologia* 133101784 – 133101784 – 1331.
67. Currie CJ, Poole CD, Gale EA: Influența terapiilor de scădere a glicemiei asupra riscului de cancer în diabetul de tip 2, *Diabetologia* 52:1766 – 1777, 2009.
68. Li C, Zhao G, Okoro CA, et al: Prevalența cancerului diagnosticat în funcție de durata diabetului diagnosticat și utilizarea curentă a insulinei în rândul adulților din SUA cu diabet diagnosticat: constatări din sistemul de supraveghere a factorilor de risc comportamental din 2009, *Diabetes Care*, 2013.
69. Jose T, Inzucchi SE: Cardiovascular effects of the dpp-4 inhibitors, *Diab Vasc Dis Res* 9:109 – 116, 2012.
70. Shyangdan DS, Royle P, Clar C și colab.: analogi de peptide asemănătoare glucagonului pentru diabetul zaharat de tip 2 , *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, CD006423.
71. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabet mellitus, *N Engl J Med* 369:1317 – 1326, 2013.
72. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabet, *N Engl J Med* 369:1327 – 1335, 2013.
73. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al: Evaluarea siguranței cardio-cerebrovasculare a vildagliptin: meta-analiză a evenimentelor adjudecate dintr-o populație mare de diabet de tip 2 de fază iii, *Dia betes Obes Metab* 12:485 – 494, 2010.
74. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT și colab.: O evaluare sistematică a rezultatelor cardiovasculare în programul de dezvoltare a medicamentelor cu saxagliptin pentru diabetul de tip 2, *Postgrad Med* 122:16 – 27, 2010.
75. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al: Siguranța și tolerabilitatea sitagliptinului în studiile clinice : o analiză combinată a datelor de la 10.246 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, *BMC Endocr Disord* 10:7, 2010.
76. White WB: Rezultate cardiovasculare cu alogliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și sindroame coronariene acute recente. În *a 49-a reuniune anuală a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD), 26 septembrie 2013* , ; 2013.
77. Gaziano JM, Cincotta AH, O ' Connor CM, et al: Studiu clinic randomizat al bromocriptinei cu eliberare rapidă printre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 privind siguranța generală și rezultatele cardiovasculare, *Diabetes Care* 33:1503 – 1508, 2010.
78. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, și colab.: Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial, *Am Heart J* 166:217 – 223, 2013. e11. http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.05.007 . Epub 2013 24 iunie.
79. BI 10773 (Empagliflozin) Studiu cu evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01131676 . Accesat 21 aprilie 2014.
80. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N: Revizuirea sistematică a inhibitorilor receptorului sglt2 în terapia dual sau triplă în diabetul de tip 2, *BMJ Open* 2:2012.
81. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH și colab.: Eficacitatea și siguranța canagliflozinului versus glimepiridei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlați inadecvat cu metformină (cantata-su): rezultate de 52 de săptămâni dintr-un studiu randomizat, dublu-orb, de fază 3 de non-inferioritate, *Lancet* 382:504 , 2-91.
82. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al: Eficacitatea și siguranța canagliflozinului în comparație cu placebo și sitagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în monoterapie cu metformină de fond: un studiu randomizat, *Diabetologia* 56:2582 – 2592, 2013.
83. Schernthaner G, Gross JL, Rosenstock J, și colab.: Canagliflozin comparativ cu sitagliptin pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care nu au un control glicemic adecvat cu metformin plus sulfonil uree: un studiu randomizat de 52 de săptămâni, *Diabetes Care* 36:2508 – 2515, 2013.
84. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S: Dapagliflozin este eficient ca terapie suplimentară la sitagliptin cu sau fără metformin: un studiu de 24 de săptămâni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Diabetes Care*, 2013.
85. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, și colab.: Inhibitori de sodium-glucose cotransporter 2 for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, *Ann Intern Med* 159:262 – 274, 2013.
86. Determinarea siguranței, tolerabilității, farmacocineticii, efectului alimentar și farmacodinamicii dozelor unice și multiple de P11187. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874366 . Accesat 21 aprilie 2014.
87. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al: Frecvența și predictorii hipoglicemiei în diabetul de tip 1 și tratat cu insulină de tip 2: un studiu bazat pe populație, *Diabet Med* 22:749 – 755, 2005.
88. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, et al: Creșterea mortalității pacienților cu diabet care raportează hipoglicemie severă, *Diabetes Care* 35:1897 – 1901, 2012.
89. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM și colab.: Asocierea hipoglicemiei simptomatice clinice cu evenimentele cardiovasculare și mortalitatea totală în diabetul zaharat de tip 2: un studiu la nivel național, *Diabetes Care*, 2012.
90. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K și colab.: Episoade hipoglicemice și risc de demență la pacienții în vârstă cu diabet zaharat de tip 2, *JAMA* 301:1565 – 1572, 2009.
91. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE și colab.: Complicații legate de diabet, control glicemic și căderi la adulții în vârstă, *Diabetes Care* 31:391 – 396, 2008.
92. Johnston SS, Conner C, Aagren M, și colab.: Asocierea între evenimentele hipoglicemice și fracturile legate de căderea la pacienții acoperiți de asistență medicală cu diabet de tip 2, *Diabetes Obes Metab* 14:634 – 643, 2012.
93. Johnston SS, Conner C, Aagren M și colab.: Dovezi care leagă evenimentele hipoglicemice cu un risc crescut de evenimente cardiovasculare acute la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabetes Care* 34:1164 – 1170, 2011.
94. Desouza C, Salazar H, Cheong B și colab: Asociația hipoglicemiei și ischemiei cardiace: un studiu bazat pe monitorizare continuă, *Diabetes Care* 26:1485 – 1489, 2003.
95. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al: Corelates of quality of life in the older adults with diabet: the diabetes & aging study, *Diabetes Care* 34:1749 – 1753, 2011.
96. Williams SA, Shi L, Brenneman SK, și colab.: Povara hipoglicemiei asupra utilizării asistenței medicale, a costurilor și a calității vieții printre pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *J Diabetes Complications* 26:399 – 406, 2012.
97. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, et al: Semne vitale, prelungirea qt și boala cardiovasculară recent diagnosticată în timpul hipoglicemiei severe la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și tip 2, *Diabetes Care* 2013.
98. Libby P, Maroko PR, Braunwald E: Efectul hipoglicemiei asupra leziunii ischemice miocardice în timpul ocluziei acute a arterei coronare experimentale, *Circulation* 51:621 – 626, 1975.
99. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 360:129 – 139, 2009.
100. Efectul tratamentului intensiv al diabetului zaharat asupra dezvoltării și progresiei complicațiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulino-dependent. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *N Engl J Med* 329:977 – 986, 1993.
101. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC și colab.: Efectele caracteristicilor de bază, abordarea tratamentului glicemiei și concentrația de hemoglobină glicata asupra riscului de hipoglicemie severă: analiză epidemiologică post-hoc a studiului acord, *BMJ* 340:b5444, 2010.
102. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG și colab.: Determinanți ai hipoglicemiei severe care complică diabetul de tip 2: studiul diabetului fremantle, *J Clin Endocrinol Metab* 95:2240 – 2247, 2010.
103. Sarkar U, Karter AJ, Liu JY și colab.: Hipoglicemia este mai frecventă în rândul pacienților cu diabet de tip 2 cu alfabetizare limitată în materie de sănătate: studiul diabetului din California de Nord (la distanță), *J Gen Intern Med* 25:962 – 968, 2010.
104. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al: Incidența și factorii de risc pentru hipoglicemia gravă la persoanele în vârstă care utilizează insulină sau sulfoniluree, *Arch Intern Med* 157:1681 – 1686, 1997.
105. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ și colab.: Funcție cognitivă slabă și risc de hipoglicemie severă în diabetul de tip 2: analiză epidemiologică post-hoc a studiului acord, *Diabetes Care* 35:787 – 793, 2012.
106. Yudkin JS, Richter B: Control intensiv de glucoză și rezultate cardiovasculare, *Lancet* 374:522, 2009, răspunsul autorului 524.
107. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F și colab: Comorbiditatea afectează relația dintre controlul glicemiei și rezultatele cardiovasculare în diabet: un studiu de cohortă, *Ann Intern Med* 151:854 – 860, 2009.
108. Vijan S, Hayward RA: Tratamentul hipertensiunii în diabetul zaharat de tip 2: obiectivele tensiunii arteriale, alegerea agenților și stabilirea priorităților în îngrijirea diabetului, *Ann Intern Med* 138:593 – 602, 2003.
109. Vijan S, Hayward RA: Terapia farmacologică de scădere a lipidelor în diabetul zaharat de tip 2: lucrare de bază pentru Colegiul American de Medici, *Ann Intern Med* 140:650 – 658, 2004.

14 Efectul managementului tensiunii arteriale asupra riscului de boală coronariană în Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Anushka A. Patel

ASOCIAȚII EPIDEMIOLOGICE ÎNTRE TENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI BOALA CORONARĂ LA PERSOANE CU DIABET MELLITUS DE TIP 2, 171
EFICACITATEA STILULUI DE VIAȚA INTERVENȚII PRIVIND TENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI RISCUL DE BOLI CORONARIANE LA PACIENȚI CU DIABET DE TIP 2, 171
Eficacitatea și siguranța tensiunii arteriale – medicamente de reducere a bolilor coronariene la PACIENȚI CU DIABET DE TIP 2, 172
Eficacitate generală - Placebo-Studii controlate, 172
Eficacitatea comparativă a sângelui pentru scăderea presiunii , 174
Mai mult versus mai puțin Scăderea tensiunii arteriale și nivelurile țintă ale tensiunii arteriale, 176
Efectele moștenite ale tensiunii arteriale coborând, 177
Medicamente noi, 177
Eficacitatea și siguranța rinichilor DENERVARE SIMPATETICĂ, 178
REZUMAT, 178
REFERINȚE, 179

Efectele managementului agresiv al tensiunii arteriale (TA) asupra riscurilor de boală coronariană (CHD) și a altor rezultate vasculare în rândul persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 - (T2DM) a fost un subiect de dezbatere intensă recent, rezultatele studiilor clinice la scară largă conducând la interpretări variabile. Acest capitol trece în revistă asocierile epidemiologice dintre TA și CHD în diabet și eficacitatea scăderii TA asupra rezultatelor CHD, concentrându-se pe dovezile despre efectele directe și în afara țintă ale diferitelor clase de medicamente pentru scăderea TA, rezultatele studiilor clinice relevante care evaluează meritele relative ale managementului intens al TA și rolul potențial al noilor intervenții clinice emergente. În cele din urmă, acestea vor fi plasate în contextul efectelor scăderii TA asupra altor rezultate clinice, rolul evaluării riscului absolut pentru ghidarea managementului TA și o perspectivă globală a nivelurilor actuale de succes în obținerea unui control adecvat al TA la pacienții cu DZ2.

ASOCIAȚII EPIDEMIOLOGICE ÎNTRE TENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI BOALA CORONARĂ LA PERSOANE CU DIABET DE TIP 2

În medie, TA sistolică (TAS) și TA diastolică (DBP) sunt în mod constant mai mari în rândul persoanelor cu DZ2, comparativ cu cei fără DZ2. [1,2] TA neoptimală este un factor de risc bine stabilit pentru persoanele cu și fără diabet. În populațiile generale, există o asociere log-liniară clară atât între TAS, cât și DBP și CHD, evidentă în orice grup de vârstă adult. Această asociere apare continuă în intervalul TA, până la cel puțin TAS de 115 mm Hg și TAD de 75 mm Hg, astfel încât pentru adulții cu vârsta cuprinsă între 40 și 89 de ani, o diferență de 20 mm Hg în TAS este asociată cu o diferență de aproximativ 45% în riscul de CHD. [3] În 386.307 de persoane cu diabet zaharat incluse în colaborarea de studii de cohortă din Asia Pacific, [4] o asociere continuă similară a fost observată atât pentru populațiile asiatice, cât și pentru cele non-asiatice. Printre cei cu diabet zaharat, un nivel mai scăzut de TAS cu 10 mm Hg a fost asociat cu un nivel mai scăzut de CHD cu 18%, care nu a fost

diferit din punct de vedere statistic de nivelul cu 23% mai scăzut al CHD observat la persoanele fără diabet (Fig. 14-1).

Date suplimentare referitoare la asociațiile epidemiologice au fost derivate din analizele observaționale ale populațiilor din studiile clinice. [5,6] Studiul prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (UKPDS) a demonstrat că un nivel mai ridicat al TAS medie într-un interval de la sub 120 mm Hg până la peste 160 mm Hg a fost asociat cu un risc mai mare de infarctul miocardic (IM) de aproximativ 12%/10 mm Hg. [6] Mai recent, analizele observaționale de subgrup ale Studiului Internațional Verapamil SR Trandolapril (INVEST) au sugerat o posibilă relație a curbei J cu un nivel prag de PAS la tratament de 125 până la 130 mm Hg la pacienții diabetici cu boală coronariană stabilă în raport cu mortalitatea de toate cauzele. [7] În general, totuși, datele epidemiologice au format o bază credibilă pentru ipoteza că beneficiile terapiei de scădere a TA s-ar putea acumula persoanelor cu DZT2 până la niveluri de PAS cu mult sub pragurile acceptate în prezent pentru diagnosticul de hipertensiune arterială.

Deși aceste date epidemiologice oferă o bază pentru așteptarea unei reduceri a evenimentelor CHD de la intervențiile care reduc TA la persoanele cu DZ2, rezultatele din studiile randomizate bine concepute și alimentate corespunzător ar trebui să informeze recomandările pentru practica clinică și de sănătate publică. Au fost efectuate astfel de studii, evaluând atât intervențiile în stilul de viață, cât și medicamentele, și sunt rezumate în secțiunile următoare.

EFICACITATEA INTERVENȚILOR PENTRU STILUL DE VIAȚĂ PRIVIND NIVELELE TENSIUNII ARTERIALE ȘI RISCUL DE BOLI CORONARIE LA PACIENȚI CU DIABET DE TIP 2

Încercările inițiale de reducere a TA prin modificarea stilului de viață sunt evidențiate în ghidurile pentru managementul hipertensiunii la nivel mondial la persoanele cu sau fără diabet. [8–13] Acestea s-au concentrat în principal pe creșterea activității fizice, reducerea greutății corporale și/sau a adipozității,

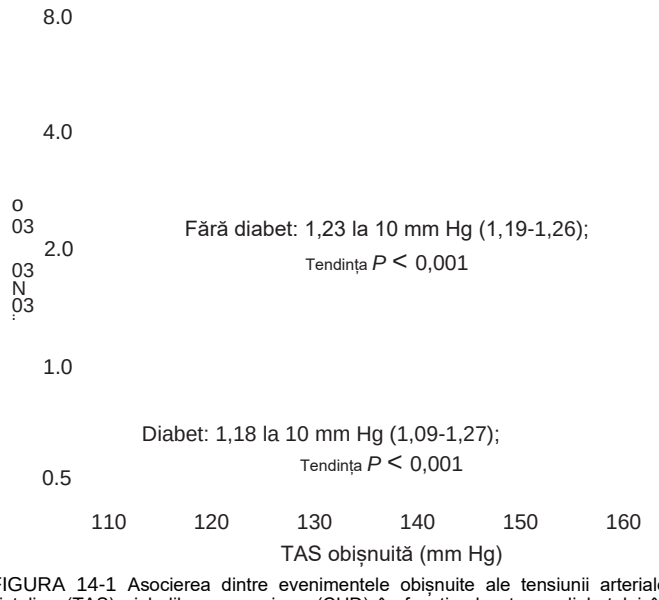


FIGURA 14-1 Asocierea dintre evenimentele obișnuite ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) și bolilor coronariene (CHD) în funcție de starea diabetului în colaborarea de studii de cohortă din Asia Pacific. Pentru fiecare asociere, sunt indicate hazardul (interval de încredere 95% [IC]) pentru un nivel mai mare al tensiunii arteriale sistolice (TAS) cu 10 mm Hg comparativ cu TAS de 120 mm Hg ca referință și valoarea *P* pentru tendința liniară (valoare superioară pentru cei fără diabet *[roșu]* ; valoare mai mică pentru cei cu diabet *[albastru])*. Uzual = valorile de bază corectate pentru distorsiunea de diluare a regresiei (folosind măsuri repetate). *(Reprodus cu permisiunea de la Asia Pacific Cohort Studies Collaboration; Kengne AP, Patel A, Barzi F, et al: Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region,* J Hypertens *25:1205-1213, 2007.)*

și efectuarea modificărilor dietetice, inclusiv restricția de sare . Deși o serie de studii au evaluat efectele intervențiilor privind stilul de viață asupra incidenței diabetului, studiul Look AHEAD (Acțiune pentru Sănătate în Diabet) a examinat efectele susținute ale unei intervenții intensive privind stilul de viață la 5145 de adulți supraponderali sau obezi cu T2DM. [14] Peste o vârstă medie de 4 ani și în comparație cu un grup de suport pentru diabet și control educațional, intervenția intensivă a stilului de viață a fost asociată cu îmbunătățiri semnificative pentru o serie de factori de risc vascular, inclusiv reduceri nete semnificative ale PAS (- 2,33 mm Hg) și DBP (- 0,44 mm Hg). Intervenția a evaluat și a vizat atât activitatea fizică, cât și dieta, iar efectele separate ale componentelor individuale ale intervenției stilului de viață asupra TA nu pot fi estimate. Deducerile despre modul în care acest lucru s-ar putea traduce în reduceri ale riscului de CHD în prezent se pot baza doar pe proiecții din studii observaționale care compară nivelul TA sau modificările nivelului TA cu rezultatele clinice. Datele publicate de Look AHEAD până în prezent sunt rezultatul unei comparații intermediare prespecificate numai a efectelor asupra factorilor de risc, într-un studiu conceput pentru a evalua efectele intervenției intensive asupra stilului de viață asupra rezultatelor clinice după o medie de 13,5 ani de urmărire. (Vezi și capitolele 5 și 12.)

Deși nu se limitează la persoanele cu diabet, studiile DASH (Die tary Approaches to Stop Hypertension) oferă unele indicații ale efectelor probabile ale anumitor diete asupra TA. [15] , [16] Alocarea la dieta DASH (bogată în fructe, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi și cu grăsimi saturate și totale reduse) la 459 de adulți pe o perioadă de intervenție de 8 săptămâni a fost asociată cu reduceri semnificative ale PAS și TAD de 5,5 mm Hg și, respectiv, 3,0 mm Hg, în comparație cu o dietă de control „tipic". [15] În studiul ulterior DASH-sodiu, [16] participanților li s-au repartizat aleatoriu niveluri diferite de aport de sodiu, în cadrul dietelor DASH sau control. Efectele diferitelor niveluri de aport de sodiu în

au fost evaluate suplimentar la dieta DASH. Cele mai mari beneficii au fost observate cu o dietă DASH cu conținut scăzut de sodiu, care, în comparație cu o dietă de control bogată în sodiu, a redus TAS cu 11,5 mm Hg la participanții cu hipertensiune arterială și 7,1 mm Hg la cei fără diagnostic de hipertensiune arterială. Cu un număr mic de participanți, analiza în subgrupul cu diabet nu a fost posibilă. O revizuire recentă Cochrane a 167 de studii a concluzionat că reducerea sodiului alimentar pe parcursul a cel puțin 4 săptămâni a dus la reduceri semnificative ale TA, cu efecte mai mari în rândul persoanelor cu hipertensiune arterială față de cei considerați normotensivi și, posibil, la non-caucazieni față de caucazieni. [17] Deși există unele opinii divergente, mulți cred că dovezile existente favorizează în mod adecvat recomandările comune pentru limitarea consumului individual de sare la mai puțin de 5 g/zi, în special la persoanele cu hipertensiune arterială, [18.] deși o revizuire Cochrane a strategiilor individuale ale pacienților pentru a reduce consumul de sare sugerează că sunt necesare urgent abordări mai eficiente pentru a obține astfel de reduceri. [19]

Eficacitatea și siguranța medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale la bolile coronariene la PACIENȚI CU DIABET DE TIP 2

În întreaga lume există mai multe linii directoare pentru scăderea farmacologică a TA la pacienții cu T2DM, cu câteva exemple majore rezumate în Tabelul 14-1 . Unele dintre dovezile pe care se bazează aceste recomandări sunt prezentate aici.

Eficacitatea generală — Studii controlate cu placebo

Cea mai cuprinzătoare privire de ansamblu asupra efectelor medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale asupra rezultatelor vasculare este oferită de Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale (BPLTTC). Au existat două cicluri de meta-analize ale datelor de grup și participanți individual definite prospectiv, realizate prin această colaborare, cel mai recent în 2003. [20] Evaluările sistematice ale studiilor controlate cu placebo din al doilea ciclu au inclus nouă studii și 25.731 de indivizi. Cercetătorii au ajuns la concluzia că, în comparație cu placebo, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și antagoniștii de calciu au redus fiecare riscul de CHD cu aproximativ 20% la populația generală , cu o precizie mult mai mare în jurul estimărilor pentru inhibitorii ECA. Analize ulterioare ale comparațiilor controlate cu placebo între indivizi cu și fără diabet nu au găsit nicio dovadă de eterogenitate statistică pentru efectele asupra CHD (Fig. 14-2). [21]

De când a fost publicat cel de-al doilea ciclu al BPLTTC, a fost finalizat cel mai mare studiu controlat cu placebo de scădere a tensiunii arteriale în rândul persoanelor cu T2DM. Studiul Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE) a fost un studiu randomizat pe 11.140 de persoane cu DZT2 din 214 centre colaboratoare din 20 de tari din Asia, Australasia, Europa si America de Nord. [22] , [23] Participanții cu boli cardiovasculare sau microvasculare cunoscute sau cu cel puțin un factor de risc major pentru boli cardiovasculare și orice nivel inițial de TA și hemoglobină glicozilată au fost repartizați aleatoriu, într-un proiect factorial, unei combinații fixe de inhibitor al ECA

perindopril și indapamidă diuretic tiazidic (4/1,25 mg) sau placebo potrivit.

TABELUL 14-1 Rezumatul recomandărilor principale ale ghidurilor pentru utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale la pacienții cu DZT2

GHIDUL	PRINCIPII PENTRU ÎNCEPEREA - TRATAMENTULUI DE SCADERE A TA	CLASELE RECOMANDATE DE MEDICAMENT DE SCADARE A TA	NIVELURI ȚINTĂ RECOMANDATE BP
Global: Ghidul global al Federației Internaționale de Diabet pentru diabetul de tip 2, 2012 (www.idf.org/sites/default/fișiere/IDF-Guideline-for-Diabet de tip 2.pdf)	Luați în considerare tratamentul de scădere a TA dacă TA este constant peste 130/80 mm Hg. Toate persoanele cu boli cardiovasculare cunoscute ar trebui să primească terapie de scădere a TA, cu excepția cazului în care sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.	În absența unei rate crescute de excreție urinară a albuminei, orice agent poate fi utilizat ca terapie de primă linie, cu excepția blocantelor alfa-adrenergice. Inhibitorii ECA și BRA pot oferi unele avantaje față de alți agenți în unele situații, dar cei doi nu ar trebui să fie utilizați împreună. CCB ar trebui evitate în insuficiența cardiacă. Utilizați blocante beta-adrenergice la persoanele cu angină pectorală; blocante beta-adrenergice și inhibitori ai ECA la persoanele cu boală coronariană; inhibitori ai ECA sau diuretice la cei cu insuficiență cardiacă; Inhibitor ECA plus tiazidic în doză mică sau diuretic asemănător tiazidic sau inhibitor ECA plus CCB la persoanele cu boală cerebrovasculară. Trebuie avută grijă cu tiazidele combinate și blocantele beta - adrenergice din cauza riscului de deteriorare a controlului metabolic. Adăugați alte medicamente dintr-o clasă diferită dacă nu sunt atinse obiectivele privind dozele maxime de medicamente curente.	Se urmărește menținerea TA < 130/80 mm Hg, dacă terapia este bine tolerată. Revizuiți obiectivele individuale în sus dacă există un risc semnificativ de hipotensiune posturală și căderi. La adulții în vârstă ar trebui utilizate ținte mai înalte.
Statele Unite ale Americii: Practica clinică a Asociației Americane de Diabet Recomandări, 2013 (http://care. reviste de diabet. org/content/36/Suplimentul_1)	Pacienții cu TA confirmată > 140/80 mm Hg trebuie să aibă inițierea promptă și titrarea ulterioară în timp util a terapiei farmacologice.	Începeți cu un regim care include fie un inhibitor ACE, fie un BRA; dacă o clasă nu este tolerată, înlocuiți-o pe cealaltă. Terapia cu medicamente multiple (doi sau mai mulți agenți la doze maxime) este, în general, necesară pentru a atinge obiectivele BP.	Persoanele cu diabet zaharat și hipertensiune arterială trebuie tratate cu un obiectiv de PAS de < 140 mm Hg. Țintele SBP mai mici, cum ar fi < 130 mm Hg, pot fi adecvate pentru anumite persoane, cum ar fi pacienții mai tineri. Pacienții cu diabet ar trebui tratați cu o DBP < 80 mm Hg.
Statele Unite: al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale (JNC 7), 2003 * (www.nhlbi.nih.gov/ghiduri/hipertensiune/jnc7full.pdf)	Pacienții care nu au TA (< 130/80 mm Hg) după încercări de modificare a stilului de viață trebuie să înceapă tratamentul medicamentos.	În ceea ce privește selecția medicamentelor, studiile clinice cu diuretice, inhibitori ECA, BB, ARB și antagoniști de calciu au un beneficiu demonstrat în tratamentul hipertensiunii în diabetul de tip 2. Întrebarea care este clasa de agent superioară pentru scăderea TA este oarecum discutabilă, deoarece majoritatea pacienților diabetici vor avea nevoie de două sau mai multe medicamente pentru a obține controlul TA.	TA la pacienții cu diabet zaharat trebuie controlată la niveluri de 130/80 mm Hg sau mai mici.
Europa: Societatea Europeană de Hipertensiune/Societatea Europeană de Cardiologie Ghid pentru managementul hipertensiunii arteriale, 2013 (www.escardio.org/ linii directoare-sondaje/esc-ghiduri/Pagini/arterial-hipertensiune arterială.aspx)	Deși inițierea tratamentului medicamentos antihipertensiv la pacienții diabetici a căror TAS este > 160 mm Hg este obligatoriu, se recomandă insistent începerea tratamentului medicamentos și atunci când TAS este > 140 mm Hg.	Toate clasele de agenți antihipertensivi sunt recomandate și pot fi utilizate la pacienții cu diabet. Blocanții RAS pot fi preferați, mai ales în prezența proteinuriei sau a microalbuminuriei. Se recomandă ca alegerea individuală a medicamentului să ia în considerare comorbiditățile. Administrarea simultană a doi blocanți ai RAS nu este recomandată și trebuie evitată la pacienții cu diabet zaharat.	Pacienții cu diabet zaharat se recomandă un obiectiv TAS < 140 mm Hg. Se recomandă ca ținta DBP la pacienții cu diabet zaharat să fie < 85 mm Hg.

* Lansarea JNC 8 este așteptată în 2013.
ACE = enzima de conversie a angiotensinei; ARB = blocant al receptorilor angiotensinei; BB = beta-blocante; CCB = blocant al canalelor de calciu; RAS = sistem renină angiotensină.

și la controlul intensiv al glucozei sau controlul standard al glucozei bazat pe ghiduri. Cele două rezultate primare au fost un compus de evenimente cardiovasculare majore (IM acut nefatal, accident vascular cerebral nefatal și deces cardiovascular) și evenimente microvasculare majore (nefropatie nouă sau agravare și boală microvasculară a ochilor), analizate în comun și separat. Durata medie a urmăririi a fost de 4,3 ani pentru intervenția de scădere a TA . Este important de remarcat faptul că, în aspectul studiului comparativ cu tratamentul TA, ADVANCE a testat efectele unei strategii de administrare de rutină a terapiei de scădere a TA.

persoanelor cu diabet zaharat cu risc crescut pentru un eveniment cardiovascular, indiferent de nivelul inițial al TA. Mai exact, acest studiu nu a fost conceput pentru a evalua diferite niveluri țintă de TA.

TA medie a participanților la momentul inițial al studiului în ADVANCE a fost de 145/81 mm Hg, peste 40% înregistrând o TA sub pragul convențional de hipertensiune arterială de 140/90 mm Hg. Pe parcursul tratamentului activ, TA a fost redusă cu o medie de 5,6/2,2 mm Hg în comparație cu placebo. La sfârșitul urmăririi, valoarea medie a TA a fost de 134,7/74,8 mm Hg în grupul cu perindopril-indapamidă

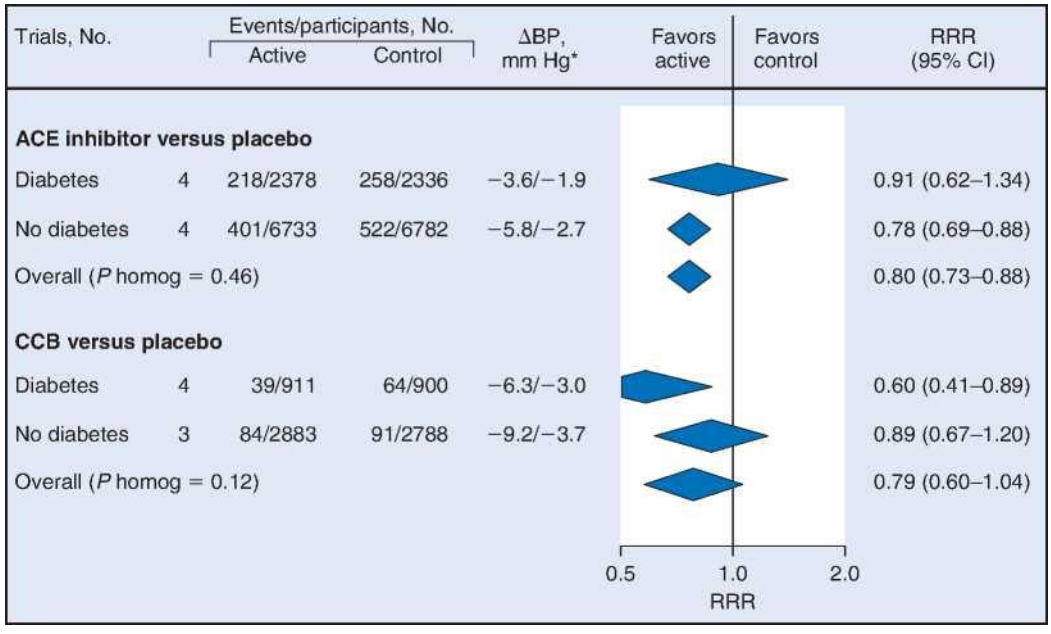


FIGURE 14-2 Effects of BP-lowering medication classes versus placebo on the risk of CHD in patients with and without diabetes mellitus. Asterisk indicates the overall mean BP difference (systolic and diastolic) during follow-up in the actively treated or first-listed group compared with the control or second-listed group, calculated by weighting the difference observed in each contributing trial by the number of individuals in the trial. Negative values indicate lower mean follow-up BP levels in first-listed treatment groups than in second-listed groups. ACE = Angiotensin converting enzyme; CCB = calcium channel blocker; CI = confidence interval; RRR = relative risk ratio. *(Modified from Turnbull F, Neal B, Algert C, et al: Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials,* Arch Intern Med *165:1410-1419, 2005.)*

și 140,3/77,0 mm Hg în grupul placebo. Tratamentul activ a redus riscul rezultatului primar combinat combinat al evenimentelor microvasculare și macrovasculare (cardiovasculare) majore cu 9% (interval de încredere [IC] 95% 0% până la 17%, P = 0,043). Considerat individual, efectul asupra evenimentelor macrovasculare majore a fost de amploare similară, dar nu semnificativ statistic între grupurile randomizate. Printre cei aflați în tratament activ, a existat o reducere cu 14% (2%-25%; P = 0,025) a mortalității de toate cauzele, determinată de o reducere cu 18% (2%-32%; P = 0,027) a mortalității cardiovasculare. În plus, a existat o reducere a riscului relativ de 14% (2%-24%; P = 0,020) în evenimentele CHD (definită ca deces cauzat de CHD, IM non-fatal, IM silențios, revascularizare coronariană sau internare în spital pentru angină instabilă), toate acestea fiind rezultate secundare prespecificate. Nu a existat nicio dovadă de eterogenitate în efectul tratamentului la subgrupuri de participanți definite de caracteristicile de bază cheie , inclusiv

vârsta, istoricul sexual al bolilor cardiovasculare și utilizarea de fond a terapiei de scădere a TA. În special, efectele tratamentului combinat cu perindopril și indapamidă au fost similare într-o serie de niveluri inițiale ale TA și indiferent de utilizarea altor terapii preventive concomitente (inclusiv alți agenți de scădere a TA, statine și aspirina). Rezultatele acestui aspect al intervenției BP al studiului ADVANCE indică beneficiile potențiale ale unei strategii alternative de administrare a tratamentului de scădere a TA, spre deosebire de strategiile tradiționale de prag și țintă, în care terapia este limitată la pacienții cu „hipertensiune" definită arbitrar și, prin urmare, potențial refuzată unei game mai largi de indivizi cu risc ridicat , cu niveluri aparent „normale" de TA.

Eficacitatea comparativă a medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale

A existat o dezbatere considerabilă cu privire la existența potențială a efectelor benefice independente de TA ale diferitelor clase de medicamente utilizate pentru a scădea TA într-un grup larg de
pacienți cu risc ridicat, inclusiv cei cu diabet și cu privire la diferite paturi vasculare. Această posibilitate de efecte de clasă diferențială a fost explorată pe larg în al doilea ciclu al BPLTTC, care a analizat datele din 29 de studii, concentrate în mod specific pe amploarea beneficiilor asupra rezultatelor clinice produse de diferite regimuri de terapie de scădere a TA și a încercat să coreleze orice diferență observată cu efectele asupra TA prin meta-regresie. [20] În populațiile generale și pe baza comparațiilor cap la cap, nu au existat diferențe semnificative între regimurile bazate pe inhibitorii ECA, diureticele blocante ale canalelor de calciu sau beta-blocantele. În general, eficacitatea tratamentului s-a corelat bine cu gradul de reducere a TA atins, deși meta-regresia separată a sugerat efecte suplimentare modeste de scădere a tensiunii arteriale independente ale inhibitorilor ECA asupra riscului CHD. [24] Această întrebare a fost, de asemenea, explorată prin comparații între indivizi cu și fără diabet, folosind date din 29 de studii randomizate (33.395 de persoane cu diabet și 125.314 de participanți fără diabet). [21] Comparațiile între indivizii cu diabet au arătat estimări punctuale care favorizează inhibitorii ECA față de diuretice sau beta-blocante, sau față de blocantele canalelor de calciu pentru prevenirea evenimentelor CHD; cu toate acestea, acestea nu au fost semnificative statistic. Nu au existat dovezi de efecte diferențiale asupra rezultatelor CHD atunci când blocantele canalelor de calciu au fost comparate cu diureticele sau beta-blocantele. Pentru toate rezultatele, nu a existat o dovadă clară de eterogenitate în estimările efectelor comparative ale tratamentului asupra CHD între indivizii cu și fără diabet (Fig. 14-3).

Deși nu se limitează la pacienții cu diabet, rezultatele a trei studii publicate după al doilea ciclu al BPLTTC oferă câteva dovezi despre meritele potențiale ale diferitelor regimuri de scădere a TA la pacienții diabetici. Studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) a investigat persoanele cu hipertensiune arterială și factori de risc suplimentari pentru boli cardiovasculare și a comparat efectele

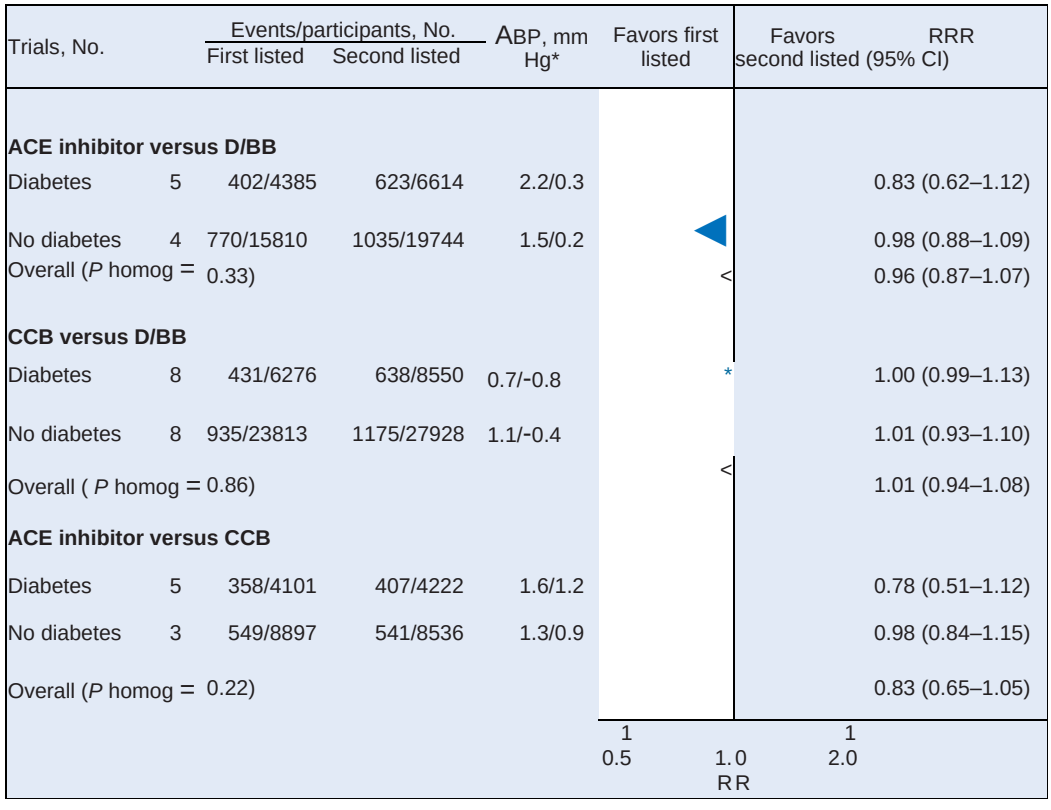

Trials, No.
Events/participants, No.
First listed
Second listed
ABP, mm Hg*
Favors first listed
Favors second listed
RRR (95% CI)
ACE inhibitor versus D/BB
Diabetes 5 402/4385 623/6614 2.2/0.3 0.83 (0.62–1.12)
No diabetes 4 770/15810 1035/19744 1.5/0.2 0.98 (0.88–1.09)
Overall (P homog = 0.33) 0.96 (0.87–1.07)
CCB versus D/BB
Diabetes 8 431/6276 638/8550 0.7/-0.8 1.00 (0.99–1.13)
No diabetes 8 935/23813 1175/27928 1.1/-0.4 1.01 (0.93–1.10)
Overall (P homog = 0.86) 1.01 (0.94–1.08)
ACE inhibitor versus CCB
Diabetes 5 358/4101 407/4222 1.6/1.2 0.78 (0.51–1.12)
No diabetes 3 549/8897 541/8536 1.3/0.9 0.98 (0.84–1.15)
Overall (P homog = 0.22) 0.83 (0.65–1.05)
1
0.5
1.0
RR
1
2.0

FIGURE 14-3 Effects of BP-lowering regimens based on different medication classes on the risk of CHD in patients with and without diabetes mellitus. Conventions as per Figure 14-2. D/BB = Diuretic/beta blocker *(Modified from Turnbull F, Neal B, Algert C, et al: Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials,* Arch Intern Med *165:1410-1419, 2005.)*

combinații de atenolol cu un diuretic tiazidic versus amlodipină cu perindopril asupra rezultatului primar al evenimentelor coronariene fatale și nefatale. [25] Studiul a implicat 19.257 de - participanți, dintre care 27% aveau diabet la intrarea în studiu. Estimarea punctuală a efectului tratamentului a favorizat combinația amlodipină-perindopril pentru rezultatul primar, dar aceasta nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, au existat reduceri semnificative ale tuturor rezultatelor secundare asociate cu combinația amlodipină-perindopril, variind de la o reducere a riscului relativ de 11% la 24%, inclusiv mortalitatea de orice cauză (care a condus la încetarea timpurie a studiului), toate evenimentele coronare și IM non-fatal și CHD fatale. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că, în ciuda obiectivului de a atinge niveluri similare de TA în ambele brațe de tratament, regimul pe bază de amlodipină a fost asociat cu o tensiune arterială mai mică cu 2,7/1,9 mm Hg pe durata urmăririi. Nu au existat dovezi de eterogenitate a efectului tratamentului prin prezența sau absența diabetului, evaluat pe baza rezultatelor cardiovasculare totale.

Studiul privind Telmisartanul în monoterapie și în asociere cu Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) a inclus 25.620 de pacienți cu risc crescut de boli cardiovasculare. [26] Aproximativ 40% dintre participanții la studiu au avut diabet la intrarea în studiu. Pacienții au fost randomizați să primească numai ramipril, telmisartan în monoterapie sau ambele medicamente. Nivelul mediu al TA la intrarea în studiu a fost de 142/82 mm Hg. Pe parcursul urmăririi , TA a fost cu 2,4/1,4 mm Hg mai mică în grupul cu terapie combinată, comparativ cu grupul cu ramipril în monoterapie. Incidența rezultatului primar (decesul cardiovascular, IM non-letal, accidentul vascular cerebral nefatal sau insuficiența cardiacă spitalizată) nu a diferit între grupul cu ramipril în monoterapie și fiecare dintre celelalte grupuri randomizate. Așa cum era de așteptat, participanții alocați doar telmisartanului au prezentat mai puține tuse și angioedem decât cei care au fost randomizați la ramipril. Cu toate acestea, simptomele de hipotensiune arterială au apărut mai frecvent în grupul tratat cu telmisartan (2,7%) și în grupul cu combinație (4,8%), comparativ cu grupul cu ramipril în monoterapie (1,7%). Disfuncția renală a fost observată cel mai adesea în grupul combinat. Este important de menționat că nu a existat o eterogenitate în efectele tratamentului în funcție de starea diabetului pentru rezultatul primar. În rezumat, rezultatele ONTARGET au confirmat eficacitatea comparabilă a inhibitorului ECA și a BRA, dar nu au furnizat nicio dovadă a unui beneficiu suplimentar al terapiei combinate.

Evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapia combinată la pacienții care trăiesc cu hipertensiune sistolice (ACCOMPLISH) este, de asemenea, relevant pentru populațiile cu diabet. [27] Aproximativ 60% dintre cei 11.506 de pacienți cu risc crescut cu hipertensiune arterială incluși în acest studiu au avut un diagnostic suplimentar de diabet la intrarea în studiu. Participanții au fost alocați în mod aleatoriu pentru a primi unul dintre cele două regimuri combinate de medicamente - inhibitorul ECA benazepril plus amlodipină blocant al canalelor de calciu sau benazepril cu diureticul hidroclorotiazidă (HCT). Nivelul mediu al TA inițial a fost de 145/80 mm Hg. Pe durata urmăririi, a fost observată o tensiune arterială mai mică cu 0,9/1,1 mm Hg în grupul benazepril-amlodipină comparativ cu grupul benazepril-HCT. Acest studiu a fost oprit prematur după o perioadă medie de urmărire de 3 ani din cauza unei reduceri semnificative statistic de 20% a rezultatului primar (deces cardiovascular, IM non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal, spitalizare pentru angină, reanimare după stop cardiac și revascularizare coronariană) în grupul benazepril-amlodipină

comparativ cu grupul benazepril-H-CTaze. Ca și în cazul ONTARGET, nu a existat

dovezi de eterogenitate bazate pe diagnosticul de bază al diabetului zaharat. Deși au fost exprimate îngrijorări timpurii cu privire la potențiala subestimare a diferenței TA între brațele de tratament utilizând măsurătorile de probă, rezultatele ulterioare ale monitorizării ambulatorie a TA pe 24 de ore la un subset de 573 de participanți nu au arătat diferențe semnificative. [28]

În general, ghidurile actuale de gestionare a hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat la nivel mondial recunosc că obținerea reducerii TA este mai presantă decât deciziile privind clasa de medicamente care ar trebui utilizată, în special având în vedere că doi sau mai mulți agenți sunt frecvent necesari la pacienții cu diabet. [8–13] În general, se recomandă utilizarea unui regim care include un inhibitor ACE sau un blocant al receptorilor de angiotensină (BRA), în special în prezența albuminuriei. Deși diureticele tiazidice sau asemănătoare tiazidei, precum și beta-blocantele au fost asociate cu efecte adverse asupra homeostazei glucozei , relevanța clinică a acestui lucru este îndoielnică și nu exclude utilizarea acestor medicamente la persoanele cu DZ2. Într-adevăr, indicațiile de utilizare a beta-blocantelor la pacienții cu CHD sau insuficiență cardiacă sistolică existentă (în special beta-blocantele vasodilatatoare, cum ar fi carvedilolul și nebivololul, care pot avea, de asemenea, efecte metabolice mai favorabile decât beta-blocantele mai vechi [29,30]) și tiazide sau diuretice asemănătoare tiazidei sunt cele cu diuretice cerebro-tiazide. [31,32] Pentru o mare parte din lume, accesibilitatea diferitelor clase de medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale este, de asemenea, o problemă cheie care trebuie luată în considerare în alegerea terapiei antihipertensive.

Mai mult versus mai puțin Scăderea tensiunii arteriale și nivelurile țintă ale tensiunii arteriale

Deși recunosc limitările dovezilor randomizate disponibile, majoritatea ghidurilor din întreaga lume recomandă în prezent un management mai agresiv al hipertensiunii arteriale (în mare parte, o țintă de 130/80 mm Hg sau mai mică) în rândul persoanelor cu diabet, comparativ cu cele fără diabet. [8–13] În 1998, UKPDS a fost studiul de referință care a comparat pentru prima dată o scădere mai intensă a TA (cu un inhibitor ECA sau un regim bazat pe beta-blocant) cu un control mai puțin intens în rândul pacienților nou diagnosticați cu DZ2 și hipertensiune arterială. Nivelurile țintă de TA pentru grupurile randomizate au fost sub 150/85 mm Hg față de sub 180/105 mm Hg, respectiv. Nivelurile medii ale TA finale atinse au fost de 144/82 mm Hg la brațul de scădere a TA mai intens și de 154/87 mm Hg la brațul de scădere a TA mai puțin intensiv. În comparație cu un control mai puțin strict, o scădere mai intensă a tensiunii arteriale a dus la reduceri semnificative ale tuturor „punctelor finale legate de diabet", precum și a evenimentelor cerebrovasculare și a bolilor microvasculare. [33] Pentru rezultatul secundar al IM (infarct miocardic fatal sau nonfatal sau moarte subită), totuși, reducerea riscului relativ observat nu a fost semnificativă statistic (21% [95% CI - 7% până la 41%]). Cel de-al doilea ciclu al BPLTTC a abordat, de asemenea, întrebarea dacă o reducere mai mare față de mai puțină a TA oferă avantaje suplimentare, iar pentru rezultatul CHD singur, rezultatul a fost neconcludent. [20] Cu toate acestea, diferențele medii ponderate ale TA între grupurile randomizate în cadrul fiecărui studiu au părut să se coreleze bine cu magnitudinea reducerii riscului de CHD (Fig. 14-4). Mai mult, nu a existat nicio dovadă de eterogenitate statistică între cei cu și fără diabet. [21]

Înainte de cele mai recente dovezi furnizate de studiul ADVANCE și de studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Mancia și Grassi au rezumat efectele medicamentelor care scad TA la pacienții cu diabet, concentrându-se pe nivelurile TA la intrarea și în timpul tratamentului.

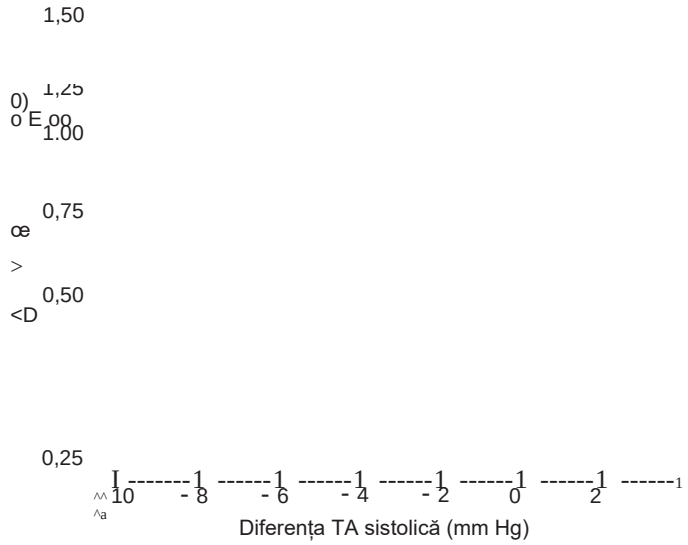


FIGURA 14-4 Asocieri ale diferențelor de TA între grupurile cu risc de CHD în șapte studii randomizate publicate care compară controlul mai mult versus mai puțin intens al tensiunii arteriale. Cercurile sunt reprezentate grafic la estimarea punctuală a efectului pentru riscul relativ pentru fiecare tip de eveniment și BP de urmărire medie între grupurile randomizate. *(De la Turnbull F; Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultate ale analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale trialurilor randomizate,* Lancet *362:1527-1535, 2003.)*

(Fig. 14-5). După cum se poate observa, au existat puține date în legătură cu nivelurile atinse de PAS sub 135 mm Hg, în ciuda recomandărilor predominante ale ghidurilor.

Studiul ACCORD a fost conceput special pentru a aborda problema nivelurilor țintă adecvate ale tensiunii arteriale la persoanele cu T2DM. Acesta a fost un studiu randomizat factorial pe 10.251 de indivizi cu DZ2 din 77 de centre din America de Nord. [34–36] Participanții cu o hemoglobină A1c (HbA1c) de 7,5% sau mai mult și cu vârsta de 40 de ani sau mai mult cu boală cardiovasculară sau 55 de ani sau mai mult cu dovezi anatomice de ateroscleroză semnificativă, albuminurie, hipertrofie ventriculară stângă sau cel puțin doi factori de risc suplimentari pentru afecțiuni cardiovasculare (dislipidemie, hipertensiune arterială sau obezitate intensivă) s-au alergat la controlul intensității glucozei, alcoolismului (vizând niveluri de HbA1c < 6,0%) sau control standard (vizând niveluri de HbAlc de 7,0% până la 7,9%) (vezi și Capitolul 13). Subseturi de participanți au fost, de asemenea, incluse într-o evaluare randomizată factorial a unei intervenții de scădere a TA (n = 4733) sau a unei intervenții de management al lipidelor (n = 5518). Obiectivul componentei de scădere a TA a studiului a fost de a examina în mod specific efectele țintirii diferitelor niveluri de PAS (o țintă de PAS de 120 mm Hg sau mai puțin, comparativ cu 140 mm Hg sau mai puțin). Au fost incluși participanții care aveau TAS între 130 și 180 mm Hg la trei sau mai puține medicamente antihipertensive și fără dovezi de proteinurie mai mare de 1,0 g pe zi sau echivalent. Regimul de scădere a TA a fost la discreția medicului, dar a inclus orice clasă de terapie medicamentoasă cunoscută pentru a produce beneficii cardiovasculare (inhibitori ECA, ARA, diuretice, blocante ale canalelor de calciu sau beta-blocante). Rezultatul primar a fost un compus de evenimente cardiovasculare majore definite ca IM nonfatal, accident vascular cerebral nefatal și deces cardiovascular. Rezultatele secundare au inclus toate evenimentele coronariene, toate evenimentele de accident vascular cerebral și decesul de orice cauză, luate în considerare separat.

Valoarea inițială medie în ACCORD a fost de 139/76 mm Hg, iar la intrarea în studiu, 87% dintre participanți luau deja o formă de terapie antihipertensivă. Pe o perioadă medie de urmărire de 4,7 ani, terapia intensivă a obținut un SBP

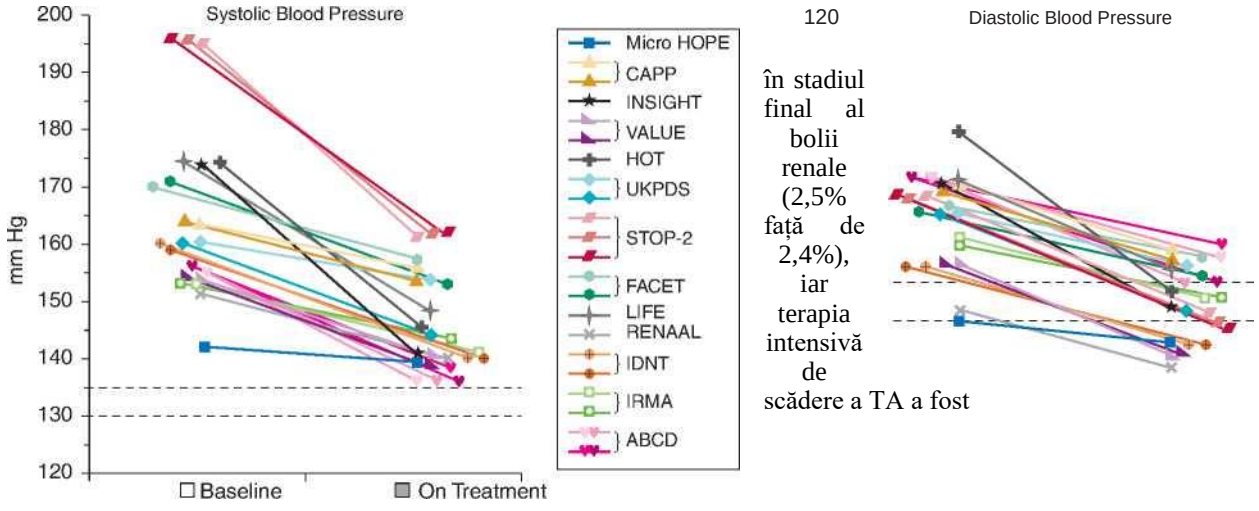
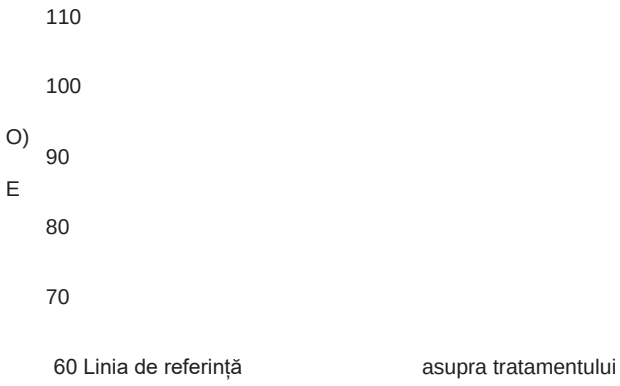


FIGURE 14-5 Effects of BP-lowering treatment on systolic and diastolic BP in patients with diabetes and hypertension in a number of trials before the ADVANCE and ACCORD trials. Values at trial entry and during treatment are shown for each trial. Dashed horizontal lines refer to goal BP values indicated by contemporary guidelines to be achieved during treatment. *(Reproduced with permission from Mancia G, Grassi G: Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials,* J Hypertens *20:14611464, 2002.)*

de 119 mm Hg comparativ cu 134 mm Hg în grupul de terapie standard, rezultând o diferență medie între grupuri de 14,2 mm Hg. În ciuda acestei diferențe în TAS, terapia intensivă nu a dus la o reducere semnificativă statistic a evenimentelor cardiovasculare majore (reducerea riscului relativ [RRR] 12%; 95% CI - 6 până la 27%; *P* = 0,20) (Fig. 14-6). Atunci când componentele rezultatului compozit au fost considerate separat , terapia intensivă nu a redus evenimentele coronariene majore (care au inclus angina pectorală instabilă) sau decesul cardiovascular, dar a redus semnificativ accidentele vasculare cerebrale majore cu 41% (95% CI 11%-61%). Nu a existat un efect statistic semnificativ al terapiei intensive BP asupra mortalității de toate cauzele sau insuficienței cardiace. Nu a existat nicio dovadă de eterogenitate în efectul tratamentului în subgrupurile de participanți definite în funcție de vârstă, sex, istoricul inițial al bolilor cardiovasculare și utilizarea terapiei de scădere a TA la intrarea în studiu.

Mulți au interpretat studiul ACCORD ca fiind „negativ” în ceea ce privește componenta de scădere a TA, stimulând - discuția că ținta actuală de 130/80 mm Hg sau mai mică, promulgată de multe ghiduri, ar putea să nu fie justificată . Cu toate acestea, în ciuda beneficiilor clare ale unei abordări mai agresive a scăderii TA pentru AVC mult sub acest prag, IC de 95% în jurul estimărilor mărimii efectului pentru alte evenimente cardiovasculare, inclusiv CHD, nu exclud efecte benefice substanțiale și importante din punct de vedere clinic (reducere cu aproximativ un sfert, care ar fi în mare măsură în concordanță cu o diferență de 14-mm de HTA epidemiologică). Este important de remarcat faptul că, având în vedere că ratele evenimentelor din componenta de control a ACCORD fiind de aproximativ jumătate din cele anticipate, procesul a fost în cele din urmă substanțial sub putere. Scăderea intensivă a TA în ACCORD a fost asociată cu un număr crescut de evenimente adverse grave atribuite medicamentelor care scad TA, comparativ cu grupul de terapie standard ; cu toate acestea, ratele generale pe o perioadă medie de aproape 5 ani de urmărire au fost scăzute (3,3% față de 1,3%). Au fost ridicate îngrijorări speciale cu privire la nivelurile mai ridicate ale creatininei serice și la nivelurile mai scăzute ale ratei estimate de filtrare glomerulară postrandomizare în rândul participanților la tratament intensiv cu TA . Acest lucru nu s-a tradus în diferențe în stadiul final al bolii renale (2,5% față de 2,4%), iar terapia intensivă de scădere a TA a fost



asociat cu dezvoltarea numeric mai puține cazuri de microalbuminurie și macroalbuminurie, acestea din urmă fiind semnificativ mai mici decât ratele observate în grupul de terapie standard.

Efectele moștenite ale scăderii tensiunii arteriale În 2008, studiul UKPDS a raportat date din urmărirea anuală post-proces pentru încă 6 ani întreprinsă pentru toți participanții la studiu, fără încercări de a menține terapiile bazate pe randomizarea inițială. [37, 38] Urmărirea observațională pe termen lung după studiu a brațului de scădere a glicemiei a demonstrat reduceri susținute și, în unele cazuri, recent apărute, ale evenimentelor clinice asociate cu randomizarea inițială la controlul intensiv al glicemiei. [38] (Vezi, de asemenea, Capitolul 13.) Aceste beneficii au fost observate în ciuda convergenței valorilor HbA1c într-un an de la monitorizarea post-test. În mod similar, diferența de TA obținută între brațele randomizate în timpul studiului nu a mai fost evidentă în decurs de 2 ani de la urmărirea pe termen mai lung. [37] Totuși, spre deosebire de intervenția la glicemia, reducerile semnificative ale evenimentelor clinice s-au pierdut în perioada de observație suplimentară, fără apariția unor noi beneficii. O interpretare rezonabilă a acestor constatări este că reducerea TA trebuie menținută pentru ca beneficiile pe termen lung ale unui astfel de tratament să continue.

Medicamente noi

În plus față de aprobările relativ recente ale inhibitorului direct al reninei aliskiren și blocantul receptorului angiotensinei II de tip 1 (AT1R) azilsartan, o serie de noi compuși care scad TA se află în prezent în teste clinice. [39] Acestea includ inhibitori AT1R cu dublă acțiune care blochează, de asemenea, fie endopeptidaza neutră, fie receptorul de endotelină A; un inhibitor dublu al endopeptidazei neutre și al enzimei de conversie a endotelinei; un inhibitor al aldosteron sintazei; un antagonist al receptorului A peptidei natriuretice; şi un inhibitor de epoxid hidrolază solubil. Pe măsură ce datele clinice se acumulează, eficacitatea și eficacitatea comparativă a moleculelor care trec la aprobare pot fi examinate în contextul specific T2DM.

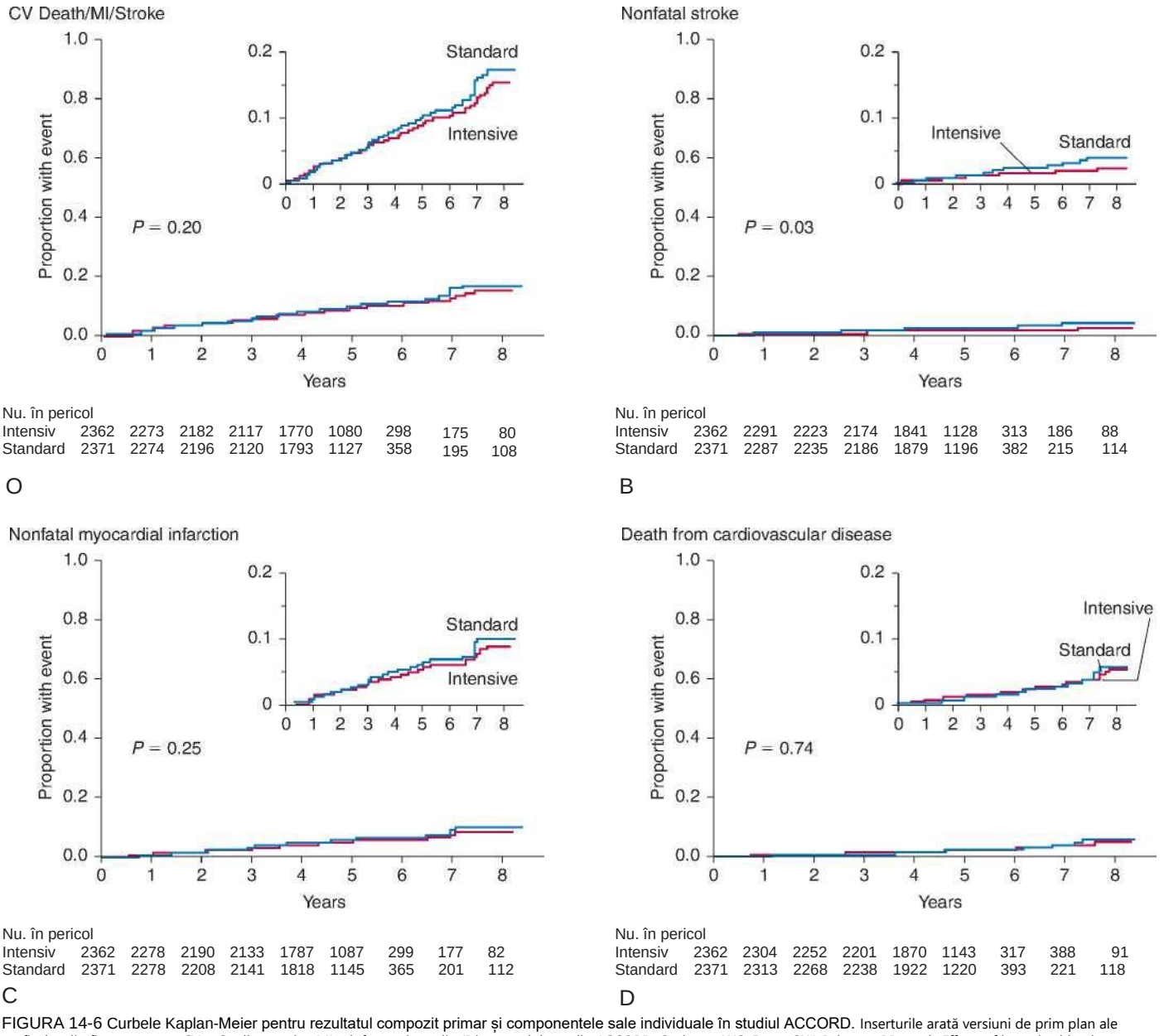


FIGURA 14-6 Curbele Kaplan-Meier pentru rezultatul compozit primar și componentele sale individuale în studiul ACCORD. Inserturile arată versiuni de prim plan ale graficelor din fiecare panou. CV = Cardiovascular; MI = infarct miocardic *(Din grupul de studiu ACCORD; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus,* N Engl J Med *362:1575-1585, 2010.)*

EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA DENERVĂȚII SIMPATICE RENALE

O abordare terapeutică recent dezvoltată pentru tratarea - hipertensiunii arteriale este tehnologia cateterului endovascular care permite denervarea simpatică selectivă a rinichiului prin ablația transluminală cu radiofrecvență. [40] Până în prezent, evaluarea eficacității și siguranței acestei abordări a fost limitată la populațiile cu hipertensiune arterială primară „rezistentă", cu niveluri persistente ridicate de TA, în ciuda terapiei cu medicamente combinate cuprinzătoare. Studiul Symplicity HTN-2 este primul și singurul studiu randomizat raportat până în prezent, incluzând 106 pacienți (aproximativ 30% cu DZT2) cu niveluri inițiale de PAS de 160 mm Hg sau mai mari (> 150 mm Hg în prezența diabetului), în ciuda utilizării a cel puțin trei agenți de scădere a TA. Diferența dintre grupuri în ceea ce privește rezultatul principal al nivelului TA măsurat la cabinet la 6 luni a fost mare și foarte semnificativă statistic (33/11 mm Hg, P < 0,0001). [41] Nu au fost efectuate analize separate în subgrupul cu DZ2. În acest mic studiu nu au fost identificate probleme serioase de siguranță , dar sunt în curs de desfășurare studii mai mari și sunt planificate noi studii la pacienții cu forme mai ușoare de hipertensiune arterială. Astfel de studii pot include un accent pe pacienții cu DZ2; Între timp, denervarea simpatică renală este cel mai bine descrisă ca o intervenție foarte promițătoare care necesită date mai fiabile privind eficacitatea și siguranța pe termen lung. Aplicabilitatea sa la marea majoritate a pacienților cu diabet și hipertensiune arterială la nivel global, care au acces limitat la medicamentele de bază, este o dezbatere mai largă care va avea loc.

REZUMAT

Dovezile disponibile despre efectul managementului TA asupra riscului de CHD la pacienții cu DZ2 pot fi rezumate în mod rezonabil în felul următor.

Intervențiile în stilul de viață (care vizează activitatea fizică și modificarea dietei) la persoanele cu T2DM pot afecta în mod favorabil nivelurile TA, iar studiile care pot evalua efectele asupra rezultatelor clinice sunt în curs de desfășurare. Cu toate acestea, în general, lipsesc strategii eficiente de implementare pentru a pune în aplicare schimbări pozitive susținute ale stilului de viață – inclusiv pentru restricția alimentară a sodiului, care este probabil să fie deosebit de importantă.

Studiile controlate cu placebo oferă dovezi clare că scăderea TA în rândul persoanelor cu diabet zaharat și hipertensiune arterială are ca rezultat o reducere a incidenței bolii coronariene. Descoperirile celor mai recente și mai mari dintre aceste studii sugerează că administrarea de rutină a terapiei de scădere a TA la pacienții cu DZD2, indiferent de nivelul inițial al TA, este o strategie eficientă pentru reducerea riscului de CHD.

Continuă dezbaterea despre eficacitatea comparativă a medicamentelor care scad TA pentru prevenirea CHD la pacienții cu diabet zaharat. Deși nu sunt fără echivoc, există unele date care susțin beneficii suplimentare ale regimurilor bazate pe inhibitori ECA față de altele pentru rezultatul CHD.

În special pentru rezultatul CHD, dovezile din studiile privind beneficiile unei scăderi mai intense versus mai puțin intensive ale TA sunt sugestive, dar nu definitive până în prezent. Studiul ACCORD nu a reușit să arate beneficii clare asupra CHD a managementului agresiv la o țintă de PAS sub 120 mm Hg, în comparație cu o țintă de PAS de 140 mm Hg sau mai mică, dar această comparație a fost insuficientă pentru a exclude efecte semnificative, importante din punct de vedere clinic.

Aceste concluzii, totuși, ar trebui luate în considerare în contextul unui număr de puncte importante. În primul rând, recomandările privind tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale trebuie să țină cont de efectele cunoscute sau probabile asupra tuturor rezultatelor relevante asupra sănătății și nu doar a bolii coronariene. De exemplu, dovezile că scăderea tensiunii arteriale mai intensă comparativ cu mai puțin intensivă oferă o protecție mai mare împotriva accidentului vascular cerebral la pacienții cu sau fără diabet este fără echivoc, inclusiv efectele benefice mari în prevenirea accidentului vascular cerebral observate în studiul ACCORD. În mod similar, blocantele canalelor de calciu sau regimurile bazate pe tiazide pot fi mai importante pentru prevenirea accidentului vascular cerebral, în timp ce regimurile cu inhibitori ECA sau pe bază de ARA sunt mai protectoare împotriva complicațiilor renale microvasculare ale diabetului. Utilizarea beta-blocantelor poate fi considerată esențială la pacienții cu infarct miocardic anterior sau insuficiență cardiacă sistolice. Astfel, luarea în considerare a unui număr de caracteristici individuale ale pacientului care pot fi relevante pentru o gamă largă de rezultate clinice ar fi adecvată în luarea unor alegeri cu privire la utilizarea anumitor regimuri de medicamente pentru scăderea TA la pacienții cu DZ2.

În al doilea rând, și legat de aceasta, este înțelegerea paradigmei generale de utilizare a unei evaluări a riscului absolut proiectat al unui individ de a dezvolta CHD (sau accident vascular cerebral sau orice boală cardiovasculară) pentru a ajuta la ghidarea terapiei. În contextul T2DM, acest lucru ar putea fi cel mai relevant acolo unde există incertitudine cu privire la echilibrul riscurilor și beneficiilor potențiale în legătură cu intensitatea scăderii TA la un pacient individual. Există o serie de instrumente clinice disponibile pentru estimarea riscului de CHD sau BCV la persoanele cu DZ2, derivate fie din populații generale, fie din populații specifice cu diabet. [42 – 45] Toate au limitări potențiale, inclusiv în ceea ce privește generalizarea; cu toate acestea, acestea rămân utile pentru practica clinică. [46 , 47]

În cele din urmă, orice incertitudine continuă cu privire la eficacitatea relativă a regimurilor terapeutice sau a țintelor adecvate pentru reducerea TA la persoanele cu T2DM mai aproape de intervalul „normotensiv” este redusă de lipsa de cunoștințe despre eficienta.

, în primul rând, orice terapie de scădere a TA , să nu mai vorbim de ceea ce ar putea fi considerate regimuri ideale sau niveluri acceptabile de control al TA. „Decalajele de practică” sunt foarte mari, în special în țările cu venituri mici și medii, care au cel mai mare număr de persoane cu T2DM, dar și în țările cu economii bogate. [48 – 54] Dintr-o perspectivă globală, aceste probleme nu vor fi abordate de noi studii clinice care să stabilească eficacitatea noilor medicamente sau a noilor combinații de medicamente. Mai degrabă, dezvoltarea, implementarea și evaluarea riguroasă a intervențiilor la nivel de politici, sisteme și servicii vor fi cruciale pentru a asigura câștiguri maxime în sănătatea umană din ceea ce știm deja despre tratamentul BP la persoanele cu DZ2.

Referințe

1. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalența hipertensiunii la pacienții cu diabet de tip 2 nou prezentați și asocierea cu factorii de risc pentru complicații cardiovasculare și diabetice, *J Hypertens* 11:309 – 317, 1993.
2. Pechere-Bertschi A, Greminger P, Hess L, et al: Swiss Hypertension and Risk Factor Program (SHARP): managementul factorilor de risc cardiovascular la pacienții cu diabet de tip 2 în Elveția, *Blood Press* 14:337 – 344, 2005.
3. Colaborare cu studii prospective: relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective, *Lan cet* 360:1903 – 1913, 2002.
4. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, Kengne AP, Patel A, Barzi F, et al: Systolic blood pressure, diabet and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region, *J Hypertens* 25:205 – 213, 2007.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabet, alți factori de risc și mortalitate cardiovasculară la 12 ani pentru bărbați examinați în studiul de intervenție cu factori de risc multipli, *Diabetes Care* 16:343 – 344, 1993.
6. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al: Asocierea presiunii arteriale sistolice cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 36): studiu observațional prospectiv, *BMJ* 321:412 – 419, 2000.
7. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM și colab.: Control strict al tensiunii arteriale și rezultate cardiovasculare în rândul pacienților hipertensivi cu diabet și boală coronariană, *JAMA* 304:61 – 68, 2010.
8. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA: *Al șaptelea raport al Comitetului Național Mixt pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale — raport complet* , 2004. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.htm (126) , 2 septembrie (126).
9. Asociația Americană de Diabet. *Standarde de îngrijire medicală în diabet — 2012* . http://care.diabetjournals.org/content/35/Supplement_1/S11.full . (Accesat 26 septembrie 2012).
10. Ryden L, Standl E, Bartnik M, și colab.: Orientări privind diabetul, pre-diabet și bolile cardiovasculare: text integral, *Eur Heart J Suppl* 9(Suppl C):C3 – C74, 2007.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension, *Eur Heart J* 28:1462 – 1536, 2007.
12. Federația Internațională de Diabet: *Ghid global pentru diabetul de tip 2* , 2005. www.idf.org/guidelines/type-2-diabetes (Accesat 26 septembrie 2012) .
13. Organizația Mondială a Sănătății, Grupul de Lucru al Societății Internaționale de Hipertensiune: 2003 Declarația Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) / Societății Internaționale de Hipertensiune (ISH) privind gestionarea hipertensiunii, *J Hypertens* 21:1983 – 1992, 2003.
14. Wing RW, Bahnson JL, Bray GA și colab.: Efectele pe termen lung ale intervenției stilului de viață asupra greutății și factorilor de risc cardiovascular la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, *Arch Intern Med* 170:1566 – 1575, 2010.
15. Appel LJ, Moore T, Obarzanek E, et al: Un studiu clinic al efectelor tiparelor dietetice asupra tensiunii arteriale, *N Engl J Med* 336:1117 – 1124, 1997.
16. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM și colab.: Efecte asupra tensiunii arteriale a sodiului dietetic redus și dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), *N Engl J Med* 344:3 – 10, 2001.
17. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G: Efectele dietei cu conținut scăzut de sodiu versus dieta bogată în sodiu asupra tensiunii arteriale, reninã, aldosteron, catecolamine, colesterol și trigliceride, *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
18. Organizația Mondială a Sănătății: *Reducerea consumului de sare în populații: raport al unui forum OMS și al reuniunii tehnice* , 2006. www.who.int/dietphysicalactivity/Salt_Report_VC_april07.pdf (Accesat 26 septembrie 2012).
19. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al: Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease, *Cochrane Database Syst Rev* (7):2011, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009217 , Art. Nr.: CD009217.
20. Turnbull F, Neal B, Algert C și colab.: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultate ale analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate, *Lancet* 362:1527 – 1535, 2003.
21. Turnbull F, Neal B, Algert C și colab.: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la indivizii cu și fără diabet zaharat: rezultate ale analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale trialurilor randomizate, *Arch Intern Med* 165:1410 – 1419, 2005.
22. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Efectele unei combinații fixe de perindopril și indapamidă asupra rezultatelor macrovasculare și microvasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (procesul ADVANCE): un studiu controlat randomizat, *Lancet* 370:829 – 840, 2007.
23. Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T, et al: Efecte combinate ale scăderii tensiunii arteriale de rutină și ale controlului intensiv al glicemiei asupra rezultatelor macrovasculare și microvasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabetes Care* 32:2068 – 2074, 2009.
24. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al: Efectele dependente și independente de tensiune arterială ale agenților care inhibă sistemul renină-angiotensină, *J Hypertens* 25:951 – 958, 2007.
25. Dahlo€f B, Sever PS, Poulter NR, și colab.: Prevenirea evenimentelor cardiovasculare cu un regim antihipertensiv de amlodipină adăugând perindopril la nevoie versus atenolol adăugând bendroflumetiazid după caz, în anglo-scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Armed, controlat aleatoriu tricentric ASCOT (AS) *Lancet* 366:895 – 906, 2005.

26. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL și colab.: Telmisartan pentru a preveni accidentul vascular cerebral recurent și evenimentele cardiovasculare, *N Engl J Med* 359:1225 – 1237, 2008.
27. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL și colab.: Benazepril plus amlodipină sau hidroclorotiazidă pentru hipertensiune la pacienții cu risc ridicat, *N Engl J Med* 359:2417 – 2428, 2008.

28. JamersonKA, DevereuxR, BakrisGL, etal: Eficacitatea și durata benazeprilplusamlodipineiorhidroclortiazidei asupra controlului ambulator al tensiunii arteriale sistolice, *hipertensiune arterială* 57:174 – 179, 2011.
29. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE și colab.: Efectele metabolice ale carvedilolului vs metoprolol la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 292:2221 – 2236, 2004.
30. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, și colab: Oxid nitric, disfuncție erectilă și tratament beta-blocant (studiu MR NOED): beneficiul nebivololului versus metoprolol la bărbații hipertensivi, *Clin Exp Phamacol Physiol* 34:327 – 331, 2007.
31. Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, Fowler MB: Efectul carvedilolului asupra riscului de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cu diabet: rezultatele unei meta-analize, *Curr Med Res Opin* 22:287 – 296, 2006.
32. MacMahon S, Neal B, Tzourio C și colab.: Studiu randomizat al unui regim de scădere a tensiunii arteriale pe bază de perindopril la 6105 de persoane cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu, *Lancet* 358:1033 – 1041, 2001.
33. Turner R, Holman R, Stratton I, și colab.: Control strict al tensiunii arteriale și risc de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38, *BMJ* 317:703 – 713, 1998.
34. Cushman WC, Evans GW, Byington RP și colab.: Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 362:1575 – 1585, 2010.
35. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP și colab.: Efectele scăderii intensive a glucozei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 358:2545 – 2559, 2008.
36. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC și colab.: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 362:1563 – 1574, 2010.
37. Holman RR, Paul SK, Bethel MA și colab.: Urmărire pe termen lung după un control strict al tensiunii arteriale în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 359:1565 – 1576, 2008.
38. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: Urmărirea pe 10 ani a controlului intensiv al glucozei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 359:1577 – 1589, 2008.
39. Paulis L, Steckelings UM, Unger T: Progrese cheie în tratamentul antihipertensiv, *Nat Rev Cardiol* 9:276 – 285, 2012.
40. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H și colab.: Ablația nervilor simpatici renali pentru hipertensiune necontrolată, *N Engl J Med* 361:932 – 934, 2009.
41. Esler MD, Krum H, Sobotka PA și colab.: Denervarea simpatică renală la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament (procesul Symplicity HTN-2): un studiu controlat randomizat, *Lancet* 376:1903 – 1909, 2010.
42. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB: Cardiovascular disease risk profiles, *Am Heart J* 121:293 – 298, 1991.
43. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB: Un profil de risc coronarian actualizat. O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății, *Circulația* 83:356 – 362, 1998.
44. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM: Motorul de risc UKPDS: un model pentru riscul de boală coronariană în diabetul de tip II (UKPDS 56), *Clin Sci* 101:671 – 679, 2001.
45. Kengne AP, Patel A, Marre M, et al: Model contemporan pentru predicția riscului cardiovascular la persoanele cu diabet de tip 2, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 18:393 – 398, 2011.
46. van der Heijden AA, Ortegon MM, Niessen LW și colab.: Predicția riscului de boală coronariană într-o populație generală, pre-diabetică și diabetică pe parcursul a 10 ani de urmărire: acuratețea funcțiilor de risc Framingham, SCORE și UKPDS: Studiul Hoorn, *Diabetes Care* 32: 20094 , 20094.
47. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, et al: Ecuațiile de risc Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) nu estimează în mod fiabil probabilitatea evenimentelor cardiovasculare într-un eșantion mare de pacienți cu diabet etnic divers: Acțiunea în diabet și boli vasculare: Evaluare controlată Preterax și Diamicron-MR (*ADVANCE* , 821) 2010.
48. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BJ și colab.: Tendințe în controlul tensiunii arteriale la pacienții cu diabet de tip 2: date din Registrul Național al Diabetului Suedez (NDR), *Blood Press* 20:348 – 354, 2011.
49. Braga M, Casanova A, Teoh H, et al: Treatment gaps in the management of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabet in Canada, *Can J Cardiol* 26:297 – 302, 2010.
50. Suh DC, Kim CM, Choi IS, și colab.: Tendințe în controlul tensiunii arteriale și tratamentul printre diabetul de tip 2 cu hipertensiune comorbidă în Statele Unite: 1988 – 2004, *J Hypertens* 27:1908 – 1916, 2009.
51. Vijayaraghavan M, He G, Stoddard P, Schillinger D: Controlul tensiunii arteriale, hipertensiune arterială, conștientizare și tratament la adulții cu diabet zaharat în regiunea de graniță dintre Statele Unite și Mexic, *Pan Am J Public Health* 28:164 – 173, 2010.
52. McLean DL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT: Tratamentul și controlul tensiunii arteriale la 47.964 de persoane cu diabet și hipertensiune arterială: o revizuire sistematică a studiilor observaționale, *Can J Cardiol* 22:855 – 860, 2006.
53. Al-Shehri AM: Controlul tensiunii arteriale printre diabeticii de tip 2, *Saudi Med J* 29:718 – 722, 2008.
54. Bunnag P, Plengvidhya N, Deerochanawong C și colab.: Proiect de registru al diabetului din Thailanda: prevalența hipertensiunii, tratamentul și controlul tensiunii arteriale la adulții hipertensivi cu diabet de tip 2, *J Med Assoc Thai* 89 (Suppl 1): S72 – S77, 2006.

15 Efectul managementului lipidelor asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet

Michel P. Hermans, Sylvie A. Ahn și Michel F. Rousseau

PREZENTARE GENERALĂ, 181
Risc de boală coronariană printre Pacienții cu diabet și Dislipidemie, 181
STRATEGII DE MANAGEMENT AL LIPIDELOR PENTRU REDUCEREA CARDIOVASCULARĂ RISC, 188
Schimbări terapeutice ale stilului de viață, 188
Medicamente care vizează cu densitate scăzută
Colesterol lipoprotein, 188
Medicamente care vizează o densitate mare
Colesterol lipoprotein, 191
niacina, 192
Proteine de transfer de ester de colesteril Inhibiție, 193
Medicamente care vizează trigliceridele, 194
Derivați de acid fibric (fibrați), 194
Acizi grași Omega-3, 194
Alte studii cu intervenție lipidica la pacienții cu diabet zaharat, 195
GHIDURI DE PRACTICĂ CLINICĂ PENTRU REDUCEREA LIPIDELOR TERAPII, 196
2011 Societatea Europeană de Cardiologie și Ghidul Societății Europene de Ateroscleroză pentru Managementul Dislipidemii, 196
2013 Societatea Europeană de Cardiologie și Asociația Europeană pentru Studiul Ghidurilor pentru Diabet cu privire la Diabet, Prediabet și boli cardiovasculare, 196
2013 Colegiul American de Cardiologie și Ghidul Asociației Americane a Inimii pentru tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: evaluarea globală a riscului pentru prevenirea primară, 197
Reconcilierea discordanțelor din liniile directoare, 197
Nevoi clinice nesatisfăcute și direcții viitoare, 197
REZUMAT, 199
REFERINȚE, 199

PREZENTARE GENERALĂ

Acest capitol descrie strategiile și efectele modificărilor terapeutice ale stilului de viață și/sau intervențiilor farmacologice cu medicamente hipolipemiante asupra riscului de boală coronariană (CHD) la pacienții cu diabet zaharat (DZ), concentrându-se pe cele mai recente date din studiile clinice randomizate în contextul îngrijirii clinice contemporane.

Planificarea unei strategii de gestionare a dislipidemiei pentru reducerea riscului de CHD la pacienții cu DZ poate fi împărțită în cinci pași: (1) identificarea factorilor de risc legați de lipide pentru CHD, inclusiv a celor legate de comportamentele nesănătoase ale stilului de viață; (2) evaluarea și apoi stratificarea riscului de CHD; (3) determinarea care dintre acești factori de risc sunt modificabili prin intervenții care afectează stilul de viață combinate cu medicamente oportune și adecvate; (4) confirmarea eficacității diferitelor intervenții lipidice privind reducerea rezultatului CHD în studiile clinice; și (5) traducerea câștigurilor așteptate la pacienții cu DZ obișnuiți, neselectați, cel mai probabil să beneficieze de aceste intervenții.

Riscul de boală coronariană în rândul pacienților cu diabet și dislipidemie

Pentru a înțelege mai bine riscul CHD pentru pacienții cu diabet zaharat versus fără DZ în contextul managementului lipidelor, este informativ să se analizeze caracteristicile inițiale ale pacienților cu DZ care participă la studii clinice de referință pentru scăderea lipidelor, cum ar fi studiile concentrate exclusiv pe pacienții cu DZ sau cele care raportează date despre un număr suficient de pacienți care fac parte din subgrupele DZ. Pentru prezentul rezumat, au fost luate în considerare datele din studiile cu o proporție mare de pacienți cu DZ la momentul inițial (> 15%) și/sau studii care au înrolat cel puțin 100 de pacienți cu DM predominant. Datele din 47 de studii privind lipidele cuprinzând 198.930 de pacienți, dintre care 65.558 aveau DZ predominant, sunt rezumate în tabelele 15-1 (în ordine alfabetică după acronimul studiului) și 15-2. (ordonate după numărul descrescător de participanți cu DM), cu abrevierile folosite pentru a descrie rezultatele studiului respectiv sunt definite în Tabelul 15-3 . [1 - 82] Cu excepția Sondajului Israelian pentru Sindromul Coronar Acut (ACSIS), [9] toate studiile au fost studii controlate randomizate, dintre care majoritatea au evaluat monoterapie cu o statină sau un fibrat comparativ cu placebo. Câteva studii controlate randomizate au studiat o intervenție combinată de scădere a lipidelor (statina plus fibrat; statină plus ezetimib); Steno-2 a fost o comparație randomizată a unei intervenții multifactoriale față de îngrijirea obișnuită, cu statine și/sau fibrați utilizați ca parte a unei strategii globale de intervenție cu risc de boală cardiovasculară (BCV) la pacienții cu DZ și albuminurie. [73]

Caracteristicile inițiale ale pacienților care au participat la studii clinice și substudii care au inclus numai pacienți cu DZ (n = 46 326 pacienți) sunt descrise în Tabelul 15-4 și clasificate în funcție de nivelul inițial al colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) (LDL-C). Vârsta medie la intrare a fost de 60,3 ani și, similar studiilor de intervenție cu lipide care nu s-au concentrat în mod specific pe DZ, bărbații au reprezentat mai mult de două treimi dintre pacienți. Majoritatea pacienților cu DZ din aceste studii se presupune că au avut diabet zaharat de tip 2 (DMT2), având în vedere prevalența relativă a diabetului zaharat de tip 2 versus diabetul zaharat de tip 1 (DMT1) în grupele de vârstă studiate (vezi Capitolul 1), cu câteva studii permițând în mod specific includerea pacienților cu DZ1, iar majoritatea studiilor nediferențiind tipul DZ pentru eligibilitate.

Nivelurile medii inițiale ale lipidelor din studiile chestionate nu au îndeplinit obiectivele contemporane pentru managementul

lipidelor la pacienții cu DZ (vezi mai târziu), cu LDL-C mediu 129 mg/dL (3,3 mmol/L); colesterol non-high-density lipoprotein (HDL) (non-HDL-C)

TABLE 15-1 Trials on Lipid Management of Coronary Heart Disease (CHD) Risk

ACRONYM	REFERENCES	STUDY NAME	IDENTIFIER	PHARMACEUTICAL SPONSOR (S)/LLD(S) SUPPLIERS
4D	1	Die Deutsche Diabetes Dialyse studie		Pfizer
4S	2-4	Scandinavian Simvastatin Survival Study		Merck
4S (substudy)	4	Scandinavian Simvastatin Survival Study (diabetes substudy)		Merck
A to Z	5	Aggrastat to Zocor		Merck
ACCORD-Lipid	6-8	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Lipid arm	NCT00000620	Abbott; Amylin Ph.; AstraZeneca; Bayer; GSK; King Ph.; Merck; Novartis; NovoNordisk; SanofiAventis; Takeda
ACCORD-Lipid (AD subgroup)	7	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Lipid arm (AD subgroup)	NCT00000620	same as above
ACSIS	9	Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys Data		
AFCAPS/TexCAPS	10,11	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study		Merck
AIM-HIGH	12,13	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes	NCT00120289	Abbott; Merck
ALERT	14	Assessment of Lescol in Renal Transplantation		Novartis
ALLHAT-LLT	15	Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial	NCT00000542	AstraZeneca; Bristol-Myers Squibb; Pfizer
ASCOT-LLA	16, 17	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm		Pfizer; Servier; Leo; Solvay
ASCOT-LLA (substudy)	17	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (diabetes substudy)		Pfizer; Servier; Leo; Solvay
ASPEN	18	Atorvastatin as Prevention of CHD Endpoints in patients with Non-insulin dependent diabetes mellitus		Pfizer
AURORA	19, 20	A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects or Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events	NCT00240331	AstraZeneca
AURORA (substudy)	20	A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (diabetes substudy)	NCT00240331	AstraZeneca
AVERT	21	Atorvastatin Versus Revascularization Treatment		Parke-Davis
BIP	22, 23	Bezafibrate Infarction Prevention		Boehringer Mannheim
CARDS	24	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study	NCT00327418	Pfizer
CARE	25-27	Cholesterol and Recurrent Events		Bristol-Myers Squibb
CARE (substudy)	27	Cholesterol and Recurrent Events (diabetes substudy)		Bristol-Myers Squibb
DAIS	28, 29	Diabetes Atherosclerosis Intervention Study		Fournier
DIS	30	Diabetes Intervention Study		VEB Berlin
Extended-ESTABLISH	31	Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis during Half a Year After Coronary Event		
FIELD	32-34	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes	ISRCTN64783481	Fournier
FIELD (AD subgroup)	32, 33	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (AD subgroup)	ISRCTN64783481	Fournier
FIELD (MetS subgroup)	34	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (MetS subgroup)	ISRCTN64783481	Fournier
GISSI-Prevenzione	35	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico - Prevenzione		
GREACE	36, 37	Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation		
GREACE (substudy)	37	Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation - subgroup with diabetes		
HHS	38, 39	Helsinki Heart Study		Warner-Lambert

HHS (substudy)	39	Helsinki Heart Study (diabetes substudy)		Warner-Lambert
HPS—MRC/BHF	40, 41	Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study		Merck
HPS—MRC/BHF (substudy)	41	Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study (diabetes substudy)		Merck
HPS2-THRIVE	42	Heart Protection Study 2—Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events	NCT00461630	Merck
IDEAL	43, 44	Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering	NCT00159835	Pfizer
IMPROVE-IT	45	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial: Comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes	NCT00202878	Merck; Shering Plough
JAPAN-ACS	46	Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome	NCT00242944	Kowa
LDS	47	Lipids in Diabetes Study		Bayer
LEADER	48, 49	Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction	ISRCTN41194621	Boehringer Mannheim
LIPID	50-52	Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease		Bristol-Myers Squibb
LIPS	53	Lescol Intervention Prevention Study		Novartis
MEGA	54	Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese	NCT00211705	Sankyo
MIRACL	55-57	Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering		Parke-Davis
PACT	58	Pravastatin in Acute Coronary Treatment		Bristol-Myers Squibb
Post-CABG (FU)	59, 60	Post Coronary Artery Bypass Graft		Merck; Bristol-Myers Squibb
PROACTIVE	61, 62	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events		Takeda; Eli Lilly
PROSPER	63	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk		Bristol-Myers Squibb
PROVE IT–TIMI 22	64-66	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22		Bristol-Myers Squibb; Sankyo
PROVE IT–TIMI 22 (substudy)	65	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (diabetes substudy)		Bristol-Myers Squibb; Sankyo
REVEAL	67	Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification	NCT01252953	Merck
REVERSAL	68	Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering	NCT00380939	Pfizer
SENDCAP	69	St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention study		Boehringer Mannheim
SHARP	70	Study of Heart and Renal Protection	NCT00125593	Merck; Shering Plough
SPARCL	71, 72	Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels	NCT00147602	Pfizer
SPARCL (substudy)	72	Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (diabetes substudy)	NCT00147602	Pfizer
Steno-2	73	Steno-2 Study	NCT00320008	Novo-Nordisk
TNT	74-78	Treating to New Targets study	NCT00327691	Pfizer
TNT (substudy)	78	Treating to New Targets study (diabetes study)		Pfizer
VA-HIT	79-81	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial	NCT00283335	Parke-Davis
VA-HIT (substudy)	81	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (diabetes substudy)	NCT00283335	Parke-Davis
VA Cooperative Study	82	Veteran Administration Cooperative Study of Atherosclerosis, Neurology Section		

TABELUL 15-2 Studii privind terapia hipolipemiantă în funcție de numărul de pacienți diabetici la includere

ACRONIM	PUBLICARE AN	RISC CHD	PACIENȚI (n)	DIABET (n)	DIABET (%)	TERAPIE	REZULTATE LEGATE DE CHD *
DOMENIU	2005	PP și SP	9795	9795	100	Fibrat	C; B+D+I+M
CÂMP (MetS SS)	2009	PP și SP	8183	8183	100	Fibrat	C; B+D+I+M
HPS — MRC/BHF	2002	PP și SP	20.536	5963	29	Statină	C; A+G
HPS — MRC/BHF (DSS)	2003	PP și SP	5963	5963	100	Statină	E+B
ACCORD — Lipide	2010	PP și SP	5518	5518	100	Fibrat	C; J+D
PROACTIV	2005	SP	5238	5238	100	Glitazonă	C; A+J+H+M
LDS	ET	PP	4026	4026	100	Statină și/sau fibrat	C; K+P+J+M
ALLHAT-LLT	2002	PP și SP	10.355	3638	35	Statină	O
ACSIS	2012	ACS	8982	3063	34	Fibrat	C; A+I+L+M
CARDURI	2004	PP	2838	2838	100	Statină	C; H+M+T
ASCOT-LLA	2003	PP	10.305	2532	25	Statină	J+G
ASCOT-LLA (DSS)	2005	PP	2532	2532	100	Statină	B
ASPEN	2006	PP	2410	2410	100	Statină	C; D+J+M+O+L
SHARP	2011	PP și SP	9270	2094	23	Statină și ezetimib	C; J+G+M
CÂMP (subgrup AD)	2009	PP și SP	2014	2014	100	Fibrat	C; B+D+I+M
MEGA	2006	PP	7832	1632	21	Statină	C; I+L+M+P
TNT	2005	SP	10.001	1501	15	Statină	C; G+J+O+T
TNT (DSS)	2006	SP	1501	1501	100	Statină	C; G+J+O+T
4D	2005	PP și SP	1255	1255	100	Statină	C; D+J
AIM-HIGH	2011	SP	3414	1158	34	niacina	C; G+J+H+M
A la Z	2004	ACS	4497	1059	24	Statină	C; D+J+H
IDEAL	2005	SP	8888	1057	12	Statină	C; G+J+O
DEMONSTRAȚI – TIMI 22 (DSS)	2006	ACS	978	978	100	Statină	C; A+I+L+M
ACCORD-Lipid (AD SS)	2010	PP și SP	941	941	100	Fibrat	C; J+D
SPARCL	2006	SP	4731	794	17	Statină	
SPARCL (DSS)	2011	SP	794	794	100	Statină	
LIPID	1998	SP	9014	782	9	Statină	G
VA-HIT	1999	SP	2531	769	30	Fibrat	C; J+G
VA-HIT (DSS)	2002	SP	769	769	100	Fibrat	C; J+G
DIS	1991	PP	761	761	100	Fibrat	E
DOVEDĂ - O – TIMI 22	2004	ACS	4162	734	18	Statină	C; A+I+L+M
AURORA	2009	PP și SP	2776	731	26	Statină	C; J+D
AURORA (DSS)	2011	PP și SP	731	731	100	Statină	C; G+J
MIRACL	2001	ACS	3086	715	23	Statină	C; A+J+O+L
PROSPERA	2002	PP și SP	5804	623	11	Statină	C; G+J
ÎNGRIJIRE	1998	SP	4159	586	14	Statină	G+J
ÎNGRIJIRE (DSS)	1998	SP	586	586	100	Statină	G+J+M
GISSI-Prevenzione	2000	SP	4271	582	14	Statină	C; A+I
PACT	2004	ACS	3408	478	14	Statină	C; A+I+L
ESTRADĂ	2001	PP și SP	418	418	100	Fibrat	R
ALERTA	2003	PP și SP	2102	396	19	Statină	C; G+J+M
GREACE	2002	SP	1600	313	20	Statină	C; A+J+L+Q+M
GREACE (DSS)	2003	SP	313	313	100	Statină	C; A+J+L+Q+M
BIP	2000	SP	3090	309	10	Fibrat	C; K+J+P
LIDER	2002	PP și SP	1568	268	17	Fibrat	E
4S	1994	SP	4444	202	5	Statină	O
4S (DSS)	1997	SP	202	202	100	Statină	O

TABLE 15-2 Trials of Lipid-Lowering Therapy by Numbers of Diabetic Patients at Inclusion—cont'd

ACRONYM	PUBLICATION YEAR	CHD RISK	PATIENTS (n)	DIABETES (n)	DIABETES (%)	THERAPY	CHD-RELATED OUTCOMES
LIPS	2002	SP	1677	202	12	Statin	C; G+J+M
SENDCAP	1998	PP	164	164	100	Fibrate	
Steno-2	2008	PP and SP	160	160	100	Statin and/or fibrate	A
AFCAPS/TexCAPS	1998	PP	6605	155	2	Statin	C; E
HHS (DSS)	1992	PP	135	135	100	Fibrate	C; K+J+G
VA Cooperative Study	1973	SP	532	128	24	Fibrate	A+B
Post-CABG (FU)	2000	SP	1351	116	9	Statin	C; D+J+M
HHS	1987	PP	4081	108	3	Fibrate	C; K+J+G
REVERSAL	2004	SP	502	95	19	Statin	R
JAPAN-ACS	2009	SP	252	74	29	Statin	R
Extended-ESTABLISH	2010	ACS	180	66	37	Statin	C; A+H
AVERT	1999	SP	341	52	15	Statin	E
Total (n)			198,930	65,558			

ACS = Acute coronary syndrome; AD = atherogenic dyslipidemia; DSS = diabetes substudy; ET = early termination; FU = follow-up; LLA = lipid-lowering arm; LLT = lipid-lowering therapy; MetS = metabolic syndrome; PP = primary prevention; SP = secondary prevention; SS = substudy.
*See Table 15-1 for acronym definition and Table 15-3 for outcome categories.

TABELUL 15-3 Clasificarea rezultatelor

CATEGORII	DESCRIERE	COD
Mortalitate totală	Moarte din toate cauzele	O
CV compus	Toate evenimentele CV (inclusiv procedurile)	B
	BUZDUGAN	C
	deces CV	D
Cardiac	CHD totală și evenimente coronariene majore	E
	CHD nonfatală	F
	Moarte cardiacă sau CHD fatală	G
	ACS sau ACE	H
	Toate MI	eu
	IM nonfatal	J
	MI fatal	K
	AP instabil sau care necesită spitalizare	L
	Revascularizare coronariană (PCI sau CABG)	M
	Aritmii care pun viața în pericol	N
	Resuscitare pentru stop cardiac	O
	Moarte subită	P
	CHF	Q
coronarian imagistica	Progresie angiografică CAD, modificare în volumul ateromului coronarian	R
Cerebrovasculare	Toate evenimentele cerebrovasculare majore	S
	Toate accidente vasculare cerebrale și TIA	T
	Accident vascular cerebral nefatal	U
	Accident vascular cerebral fatal	V
	Revascularizarea carotidiană	W
CV compus	MACE non-CHD	X
Altă mortalitate	Deces CV non-CHD	Y
Periferic	Orice eveniment PAD (inclusiv revascularizarea și amputarea piciorului)	Z

ACE = eveniment coronarian acut; AP = angina pectorală; CABG = grefa de bypass coronarian; CAD = boala coronariană; CHF = insuficienta cardiaca congestiva; CV = cardiovascular; MACE = eveniment cardiovascular advers major; MI = infarct miocardic; PAD = boală arterială periferică; PCI = intervenție coronariană percutanată; AIT = atac ischemic tranzitoriu.

166 mg/dL (4,3 mmol/L); HDL-C 42 mg/dL (1,1 mmol/L); și trigliceride (TG; triacilgliceroli) 180 mg/dL (2,0 mmol/L). În majoritatea studiilor cu diabet zaharat și a analizelor de subgrup cu DZ, a fost calculat LDL-C, cu măsurare directă de rutină în doar trei studii: 4D; HPS-MRC/BHF (subgrup DM); și PROACTIV. [1, 41, 61, 62] Concentrația inițială medie a apolipoproteinei B100 (apo B) a fost de 115 mg/dL, o valoare, de asemenea, peste țintele general acceptate, așa cum se deduce din studiile în care nivelul inițial de apo B a fost disponibil în rapoarte. *

În plus față de nivelurile crescute și/sau nesatisfăcătoare de LDL-C la intrarea în studiu, constatările frecvente ale HDL-C scăzut împreună cu TG crescute a jeun sunt în concordanță cu ipoteza unei prevalențe mari a dislipidemiei aterogene la acești pacienți cu DZ la înrolare (vezi Tabelul 15-4 și Capitolul 10). În mod similar, datele din studiile în care apo B inițial a fost măsurat concomitent cu LDL-C relevă o prevalență ridicată a particulelor LDL mici și dense crescute - un model observat frecvent în DZ2 (vezi capitolul 10). [83–93]

Având în vedere riscul cardiovascular (CV) ridicat asociat cu DZ (vezi capitolele 7 , 9 și 10), ratele de evenimente observate în studiile cu lipide raportate sunt influențate de proporția de pacienți cu DZ înrolați. Ratele evenimentelor primare ale rezultatului CV în rândul pacienților cu DZ în studiile de intervenție lipidică în populațiile de pacienți cu prevenție primară, prevenție secundară și sindrom coronarian post-acut (SCA) sunt rezumate în Tabelul 15-5 , aranjate în funcție de scăderea riscului, cu rate semnificativ mai mari printre cei cu comparativ fără DZ pe spectrul indicațiilor clinice.

Pentru a estima riscul de CHD sau pentru a-l caracteriza mai bine pentru anumite grupuri de pacienți, există și alte determinări complementare, pe lângă măsurarea colesterolului total și a nivelurilor de LDL-C. Non-HDL-C, apo B și concentrația de particule LDL (LDL-P) sunt strâns asociate cu obezitatea, DM, rezistența la insulină sau hiperinsulinemia și alți markeri ai metabolismului dis în condiții de risc cardiometabolic crescut, cum ar fi DZ2. Determinarea lor, pe lângă

TABLE 15-4 Baseline Characteristics of Diabetes Trials and Substudies Ranked by Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol (LDL-C) at Inclusion

ACRONYM	PATIENTS (n)	MALES (%)	WHITE CAUCASIANS (%)	MEAN AGE (YR)	INCLUSION CRITERIA	DM TYPE	DM DURATION (years)	HBA1C (%)	TC	NON–HDL-C	apo B	LDL-C	HDL-C	TG
HHS (DSS)	135	100	Most	49	Non–HDL-C ≥200 mg/dL	T2DM	4.5		292	246		200	46	214
GREACE (DSS)	313	56	Most	55	Prior MI or >70% stenosis in one or more vessels; TC >100; TGs <400 mg/dL	T2DM (92%)	10.5	7.5	271	236		189	35	221
4S (DSS)	202	78	Most	60	MI or angina; TC 213-309 mg/dL; TGs <221 mg/dL	DM			259	216		186	43	150
SENDCAP	164	71	56	51	T2DM; no CV history	T2DM	5	9.5	223	184	131	142	39	198
CARE (DSS)	586	80	85	61	MI history; TC <240 mg/dL; LDL-C 115-174 mg/dL; TG <350 mg/dL	DM			206	168		136	38	164
Steno-2	160	74	Most	55	T2DM with microalbuminuria	T2DM	5.8	8.6	210	170		133	40	159
DAIS	418	73	96	57	T2DM with CAD	T2DM	8.6	7.5	215	176	116	131	39	229
SPARCL (DSS)	794	61		64	Diabetes and stroke or TIA	T2DM			208	162	134	131	46	155
ASCOT-LLA (DSS)	2532	76	90	64	T2DM with HBP; no CHD; ≥3 CV RF's	T2DM			205	159		128	46	168
4D	1255	54	Most	66	T2DM; ESRD on hemodialysis	T2DM	18	6.7	218	182		125	36	261
HPS—MRC/BHF (DSS)	5963	70	Most	62	Diabetes	T2DM (90%)	27	7	220	179	110	124	41	204
LDS	4026	75	91	61	LDL-C 58-155 mg/dL; TG <400 mg/dL	T2DM	6	8	174	128		120	46	133
FIELD	9795	63	Most	62	T2DM; TC 116-251 mg/dL and TC/HDL-C ≥4 or TG 89-443 mg/dL	T2DM	5	6.9	195	152	97	119	43	173
CARDS	2838	68	95	62	T2DM; low or normal LDL-C; at least one of: DRP; albumin; smoking; HBP	T2DM	8	7.9	207	153	117	117	54	173
PROACTIVE	5238	66	99	62	T2DM with macrovascular disease	T2DM	9.5	8.1	199	154		114	45	198
ASPEN	2410	66	84	61	T2DM; LDL-C above contemporary guidelines	T2DM	8	7.8	194	147		113	47	147
VA-HIT (DSS)	769		14	65	Diabetes plus CHD; HDL-C ≤40 mg/dL; LDL-C ≤140 mg/dL	DM			172	141		108	31	166
PROVE IT–TIMI 22 (DSS)	978	72	85	60	Post-ACS status	DM			178	140	100	101	38	171
ACCORD-Lipid	5518	69	69	62	T2DM; high CV risk	T2DM	10	8.3	175	137		100	38	164
AURORA (DSS)	731	66	76	65	DM patients with ESRD on chronic hemodialysis	DM			174	131		97	43	168
TNT (DSS)	1501	73	89	63	DM and stable CHD; LDL-C <130 mg/dL	DM	8.5	7.4	175	130	113	96	45	171
Total	46326													
Mean		70.6		60.3			9.6	7.8	208	166	115	129	42	180

Toate valorile lipidelor în mg/dL.

Consultați Tabelul 15-1 pentru definițiile acronimelor și Tabelul 15-2 pentru descrierile rezultatelor primare.

apoB = Apolipoproteină B100; DRP = retinopatie diabetică; BRST = boală renală în stadiu terminal; HbA1c = hemoglobina glicata A1c; HTA = hipertensiune arterială; HDL-C = colesterol de lipoproteine cu densitate mare; RF = factor de risc; T2DM = diabet zaharat tip 2, TC = colesterol total; TG = trigliceride (triacilgliceroli).

TABELUL 15-5 Ratele rezultatelor primare (brațul de comparare), lipidele aterogene de bază și apo B din studiile de scădere a lipidelor

Măsurarea LDL-C poate oferi informații înainte și după introducerea terapiilor hipolipemiante, pentru a evalua riscul CV la momentul inițial și riscul vascular rezidual după intervenție. În comparație cu LDL-C în timpul tratamentului, acestea pot ajuta la clarificarea unor aspecte ale riscului și răspunsului la terapie, dar măsurarea lor combinată nu este recomandată în mod obișnuit în DZ.

Pe lângă determinarea non-HDL-C, apo B și LDL-P , screening-ul pentru dislipidemie aterogenă, înainte de orice intervenție de scădere a lipidelor, este un mijloc ușor și ieftin de a determina riscul vascular rezidual asociat cu HDL-C scăzut, TG mari și determinanții acestora. Ca urmare a lipsei de acord asupra limitelor pentru HDL-C și TG, acest lucru este rar efectuat în practica de rutină. O abordare alternativă pentru definirea dislipidemiei aterogene ca apariția combinată a nivelurilor ridicate de TG plus HDL-C scăzut utilizează raportul dintre TG și HDL-C. Deoarece ambele niveluri de TG și HDL-C sunt variabile de risc continue cu asocieri reciproc adiționale cu riscul vascular rezidual, calcularea raportului dintre TG de jeun și HDL-C oferă o metrică rezumativă pentru severitatea dislipidemiei aterogenice, calibrată ca o variabilă continuă și nu dihotomică. Având în vedere asimetria extremă la dreapta a valorilor TG, evaluarea dislipidemiei aterogene folosind log(TGs)/HDL-C poate fi mai informativă din punct de vedere clinic decât un raport netransformat. [91,92]

STRATEGII DE MANAGEMENT AL LIPIDELOR PENTRU REDUCEREA RISCULUI CARDIOVASCULAR

Schimbări terapeutice ale stilului de viață

Anomaliile cardiometabolice care stau la baza riscului de CHD în T2DM și componentele lor potențial reversibile sub influența diferitelor modificări terapeutice ale stilului de viață fac ca populația cu aceste anomalii să fie deosebit de potrivită pentru a răspunde pozitiv la astfel de intervenții, cu condiția ca acestea să fie aplicate precoce (adică, în prevenția primară) și menținute pe termen lung (vezi capitolele 5) . și 12). Respectarea pe termen lung la schimbările terapeutice ale stilului de viață trebuie optimizată și evaluată și consolidată în mod regulat, deoarece este adesea dificil pentru pacienții cu DZ să se conformeze pe termen lung cu sfaturile dietetice și de stil de viață. Acest lucru este cu atât mai relevant cu cât semnul distinctiv al dislipidemiei aterogenice (HDL-C scăzut și TG mari) și toate celelalte trei componente definitorii ale sindromului metabolic răspund la schimbările terapeutice ale stilului de viață (vezi capitolele 4 , 5 și 12).

Abordările legate de stilul de viață și strategiile dietetice pentru a scădea LDL-C și TG-uri și pentru a crește HDL-C, precum și efectele restricției dietetice de carbohidrați asupra dislipidemiei aterogenice, partiționării acizilor grași și sindromului metabolic au fost revizuite anterior. [94,95] Asociația Americană de Diabet (ADA) recomandă ca pacienții cu diabet zaharat care urmează diete cu conținut scăzut de carbohidrați să fie supuși monitorizării profilului lipidic și ca raporturile aportului alimentar de carbohidrați, proteine și grăsimi să fie ajustate individual la cerințele metabolice și preferințele pacienților. În ceea ce privește aportul alimentar de acizi grași saturați și trans-saturați, ambii modulatori ai nivelului de LDL-C, nu există date specifice disponibile pentru pacienții cu DZ, iar obiectivele dietetice recomandate pentru pacienții cu DZ sunt în prezent cele ale persoanelor cu CHD stabilită. Astfel, aportul de grăsimi saturate nu trebuie să depășească 7% din totalul caloriilor, iar aportul de acizi grași trans-saturați trebuie redus. [96]

Din păcate, pentru majoritatea pacienților cu DZ2 în condiții reale , este foarte greu să urmezi recomandările actuale privind dieta și activitatea fizică pentru DZ pe o perioadă lungă de timp.

termen și/sau cu intensitatea cerută. Acest lucru subliniază importanța intervențiilor de stil de viață bazate pe sisteme (a se vedea capitolul 12). Chiar și pentru cei care sunt capabili să implementeze modificări ale stilului de viață, mulți nu vor atinge LDL-C, non-HDL-C și apo B suficient de scăzut și/sau vor îmbunătăți componentele dislipidemiei aterogene numai prin modificări terapeutice ale stilului de viață și vor necesita terapie pe tot parcursul vieții cu unul sau mai multe medicamente hipolipemiante. De exemplu, în studiul Action for Health in Diabetes (Look AHEAD), 5145 de adulți supraponderali sau obezi cu T2DM au fost randomizați la o intervenție intensivă a stilului de viață, concentrându-se pe pierderea în greutate și pe creșterea activității fizice în timpul liber, comparativ cu suportul și educația standard pentru diabet. [97] În ciuda scăderii mai mari și susținute în greutate, reduceri mai mari ale hemoglobinei glicate și îmbunătățiri ale fitness-ului în grupul de stil de viață intensiv, nu a existat nicio diferență între grupurile cu LDL-C. Studiul general nu a reușit să demonstreze îmbunătățirea mortalității, așa cum sa discutat în capitolul 12 .

Medicamente care vizează colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută

Având în vedere rolul predominant al LDL-C ca principal factor de risc modificabil legat de lipide pentru CHD la pacienții nediabetici și diabetici, cele mai multe dintre studiile pivot au investigat beneficiul asupra rezultatelor CHD ale agenților farmacologici al căror efect principal este reducerea nivelurilor de LDL-C (Fig. 15-1). Cele mai multe dintre dovezile clinice ale unui efect benefic asupra CHD al scăderii colesterolului total și/sau LDL-C au fost derivate din studiile clinice de referință cu statine în cohortele nediabetice și diabetice. În schimb, în prezent nu este stabilit dacă alte medicamente non-statine vizează în mod specific LDL-C (ezetimib; lianți ai acizilor biliari; inhibitori ai proprotein convertază subtilizină/kexină de tip 9 [PCSK9]) (Fig. 15-2) sau cu o componentă de scădere a LDL-C, printre alte lipide și lipoproteine modulante.

UNDE ACTIONAZĂ MEDICAMENTELE HIPOGRIDIVE

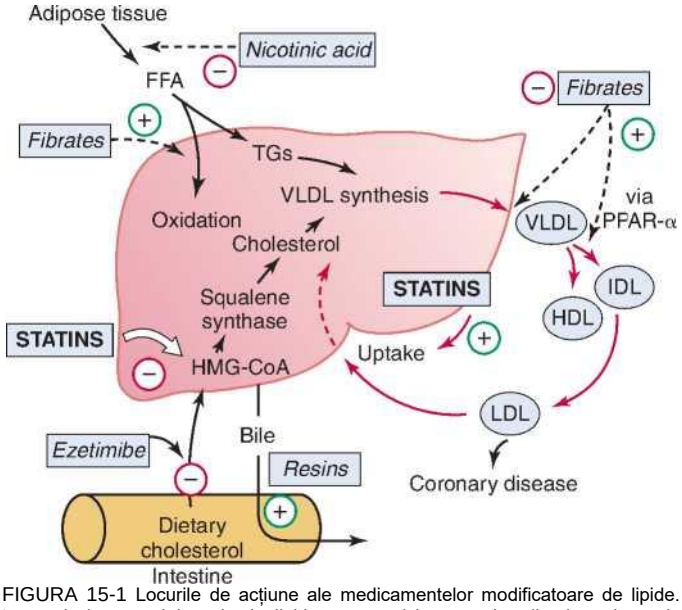


FIGURA 15-1 Locurile de acțiune ale medicamentelor modificatoare de lipide. Importul și exportul hepatic de lipide este crucial pentru locurile de acțiune ale medicamentelor hipolipemiante. Mecanismul de acțiune propus al statinelor, fibraților și acidului nicotinic. FFA = acid gras liber; HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; IDL = lipoproteină cu densitate intermediară; PPAR- a = proliferator de peroxizomi - receptor alfa activat; VLDL = lipoproteine cu densitate foarte scăzută. *(Figura drepturi de autor LH Opie, 2012. Din Gotto AM, Opie LH:* Drugs for the Heart. *Philadelphia, Saunders, 2013, pp 398-435.)*

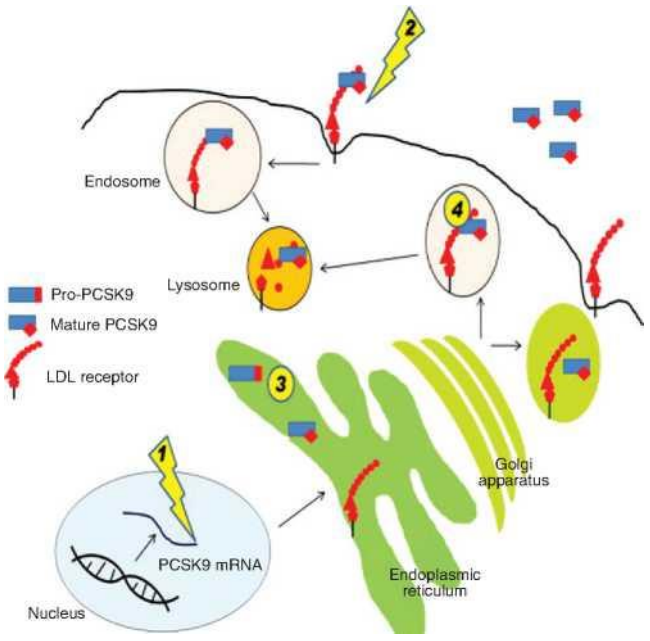


FIGURA 15-2 Inhibarea PCSK9. Proprotein convertază subtilizină/kexină tip 9 (PCSK9): din relația structură – funcție cu inhibarea terapeutică. *(Din Tibolla G, Norata GD, Artali R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition.* Nutr Metab Cardiovasc Dis *21:835-843, 2011.)*

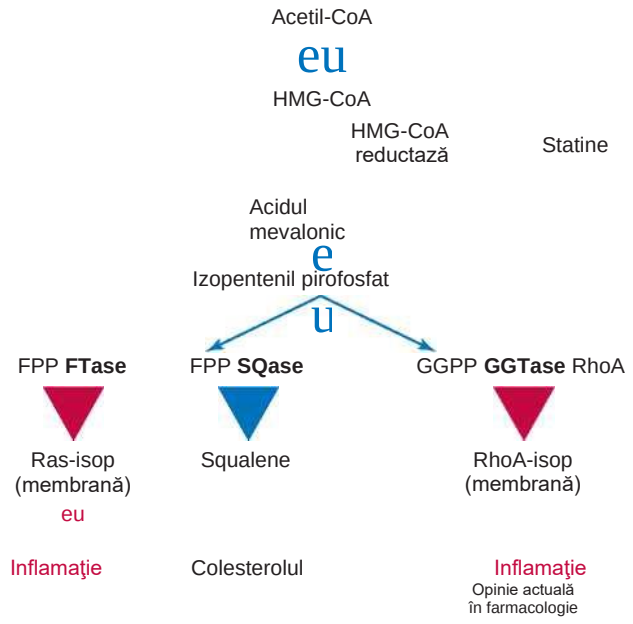


FIGURA 15-3 Mecanismul de acțiune al statinelor. Mecanismul prin care statinele ar putea fi utilizate pentru tratamentul pacienților cu BPOC pare să fie același cu cel observat pentru scăderea colesterolului. HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; FPP = farnesil pirofosfat; FTază = farnesil protein transferaza; SQaza = squalen sintază; GGPP = geranilgeranil difosfat; GGTază = geranilgeranil protein transferază. *(Din Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, et al. Tratamentul BPOC: deplasarea dincolo de plămâni.* Curr Opin Pharmacol *12:315-22, 2012.)*

efectele (niacină, fibrați) au o influență benefică asupra -evenimentelor cardio-vasculare la pacienții nediabetici sau diabetici.

Inhibitori ai 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei a (HMG-CoA) reductazei: statine

Statinele inhibă 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductază, reglând expresia hepatică a receptorilor LDL și crescând absorbția LDL circulantă (Fig. 15-3), scăzând astfel colesterolul circulant (colesterol total, LDL-C și non-HDL-C ca rezultat scăzut al LDL-C). Ca o consecință directă, statinele reduc, de asemenea, nivelurile de apo B, principala apolipoproteină aterogenă , din care o singură moleculă structurală este prezentă pe fiecare LDL-P, precum și pe fiecare dintre precursorii lor de lipoproteine bogate în TG (lipoproteine cu densitate foarte joasă [VLDL]; lipoproteine cu densitate intermediară [LDLL] și lipoproteine rămase).

În general, pacienții cu și fără diabet răspund în mod similar la statine în ceea ce privește reducerea LDL-C, cu răspunsul dependent în mod similar de alegerea medicamentului, alegerea dozei și răspunsul individual. Reducerile proporționale ale nivelurilor de LDL-C la tratamentul cu statine variază de la 20% până la 40% pentru statine mai puțin puternice (fluvastatină, lovastatina și pravastatina), 30% până la 45% pentru simvastatină și 40% până la mai mult de 50% pentru statine cele mai puternice (atorvastatina, rosuvastatina și rosuvastatina). La marea majoritate a pacienților diabetici și nediabetici, utilizarea pe termen lung a statinei este sigură și eficientă. [98 – 108]

Pacienții cu diabet în studiile cheie cu statine

Numeroase studii au demonstrat eficacitatea statinelor pentru a reduce rezultatele primare ale CHD în cadrele de prevenire primară și secundară și evenimentele post-SCA; reducerea riscului după scăderea LDL-C este paralelă cu amploarea scăderii LDL-C realizată în populațiile cu și fără diabet. Studiile care au stabilit efectul benefic al statinelor asupra riscului de CHD la pacienții cu DZ selectați pentru prezenta revizuire au cuprins un total de 20.103 DZ.

pacienți, urmăriți pe o durată medie de 4,0 ani. Media (1 abatere standard) LDL-C în timpul tratamentului a scăzut la o medie de 81 (abatere standard [SD] 18) mg/dL (2,1 [SD 0,5] mmol/L). Aceasta corespunde reducerilor absolute și relative de 48 mg/dL (1,2 mmol/L) și, respectiv, 36%. În ceea ce privește lipidele non-LDL, HDL-C mediu pe statină a fost de 46 (4) mg/dL (1,2 [0,1] mmol/L); non-HDL-C a fost 114 (19) mg/dL (3,0 [0,5] mmol/L); și TG a fost 144 (12) mg/dL (1,6 [0,1] mmol/L) (Tabelul 15-6).

În brațele active ale studiilor cu statine (n = 10.077), au fost observate un total de 1638 de evenimente de rezultat primar (5,3%/an), față de 2022 de rezultate (7,0%/an) în brațele de comparare (n = 10.026), cu un interval de încredere ponderat și ajustat al hazardului (HR) [IC950.76] 0,65 până la 0,84) favorizând tratamentul cu statine. Ca o clasă, pentru fiecare reducere cu 1 mg/dL (0,03 mmol/L) a LDL-C realizată pe statine, HR a incidentei CHD a fost redusă în medie cu 0,5%. Acest lucru s-a tradus într-o reducere de 19,5% a rezultatului primar pentru fiecare scădere cu 1 mmol/L (40 mg/dL) a LDL-C. Reducerea medie absolută a riscului pentru evenimentele adverse cardiovasculare majore compuse în studiile cu statine a fost de 6,0%; reducerea medie a riscului relativ (RRR) a fost de 25%. Numărul mediu necesar de tratat timp de 5 ani pentru a preveni un eveniment cardiovascular advers major a fost de 16 pacienți. Efecte similare calitativ sunt evidente atunci când se analizează obiectivele componente ale mortalității de toate cauzele (HR 0,88; 95% CI 0,65-1,01) și evenimentelor fatale CHD (HR 0,59; 95% CI 0,48-0,97), deși analiza grupată a decesului singur nu a reușit să atingă semnificația statistică a tabelului 15 (-6).

Meta-analize ale eficacității statinelor în rândul pacienților cu diabet zaharat

În meta-analiză prospectivă a datelor CTT (Cololesterol Treatment Trialists' Collaboration) a datelor de la 90.056 de participanți în 14 studii controlate randomizate cu statine (dintre care 21% au avut DZ), terapia cu statine a redus în siguranță incidența pe 5 ani a evenimentelor coronariene adverse majore (MACE) și coronariene.

TABLE 15-6 Statins Effects on Lipids and apo B and Primary Outcome (Ranked by Low-Density Lipoprotein Cholesterol [LDL-C] Reduction) in Diabetes Trials and Substudies

ACRONYMS	ACTIVE ARM (n)	CONTROL ARM (n)	FOLLOW-UP (yr)	THERAPY	DOSAGE (mg)	CONTROL	LDL-C	HDL-C	NON–HDL-C	TG	apo B	DELTA LDL-C (mg)	DELTA LDL-C (%)	EVENTS ACTIVE ARM (n)	ANNUAL RATE (%)	EVENTS CONTROL (n)	ANNUAL RATE (%)	HR	95% CI	P	ARR (%)	RRR (%)	5-YEAR NNT
GREACE (DSS)	161	152	3	atorva	23.7	Usual care	97	43	123	142		−92	−49	20	4.1	46	10.1	0.41		<.0001	17.8	59	3
4S (DSS)	105	97	5.4	simva	20-40	Placebo	119	46	143	134		−67	−36	15	2.6	24	4.6	0.58		.087	10.5	42.3	
4D	619	636	4	atorva	20	Placebo	72					−53	−42	226	9.1	243	9.6	0.96	0.77-1.1	.37	1.7	4.4	
SPARCL (DSS)	395	399	4.9	atorva	80	Placebo	81	48	106	137		−50	−38										
ASCOT-LLA (DDS)	1258	1274	3.3	atorva	10	Placebo	81	47	108	136		−47	−37	116	2.8	151	3.6	0.78	0.61-0.98	.036	2.6	22.2	25
CARDS	1428	1410	3.9	atorva	10	Placebo	70	55	99	140	90	−47	−40	83	1.5	127	2.3	0.65	0.48-0.83	.001	3.2	35.5	24
PROVE IT–TIMI 22 (DSS)	499	479	2	atorva	80	prava 40	57					−44	−44	142	14.2	152	15.9	0.88		0.28	3.3	10.3	
AURORA (DSS)	388	343	2.8	rosuva	10	Placebo	54	45	83	146		−43	−39	85	7.8	104	10.8	0.72	0.51-0.90	0.008	8.4	27.7	7
CARE (DSS)	282	304	5	prava	40	Placebo	96	40	130	143		−40	−27	81	5.7	112	7.4	0.78		<.0001	8.1	22	12
HPS—MRC/BHF (DSS)	2978	2985	4.8	simva	40	Placebo	89	41	136	177	84	−35	−28	601	4.2	748	5.2	0.81	0.19-0.30	<.0001	4.9	19.5	20
ASPEN	1211	1199	4	atorva	10	Placebo	79	48	108	141		−34	−30	166	3.4	180	3.8	0.91	0.73-1.12	.341	1.3	8.7	
TNT (DSS)	753	748	4.9	atorva	80	atorva 10	77	45	106	145		−19	−20	103	2.8	135	3.7	0.76	0.58-0.97	.026	4.4	24.2	22
Total (n = 20,103)	10,077	10,026												1638		2022							
Mean			4.0				81	46	114	144		−48	−36		5.3		7.0	0.76			6.0	25	16

All lipids measurements correspond to on-treatment values (in mg/dL).
See **Table 15-1** for acronyms definition and **Table 15-2** for primary outcomes description.
ARR = Reducerea riscului absolut; atorva = atorvastatin; CI = interval de încredere; NNT = numărul necesar de tratat; prava = pravastatin; rosuva = rosuvastatin;

revascularizare cu aproximativ 20% la 40 mg/dL (1,0 mmol/L) de reducere a LDL-C și în mare măsură independentă de valoarea inițială a LDL-C. [109] Alte meta-analize au confirmat aceste observații conform cărora statinele reduc efectiv bolile coronariene cu sau fără DZ atât în populațiile de prevenție primară, cât și în cele secundare, [110 - 112.] inclusiv meta-analize concentrate doar pe eficacitatea statinei în rândul participanților cu DZ. [111]

Pacienții cu DZ ar putea beneficia chiar mai mult de efectele cardioprotectoare ale statinelor decât cei fără DZ, [110.] iar autorii meta-analizei CTT a 18.686 de pacienți diabetici din 14 studii randomizate controlate au mers până la recomandarea luării în considerare a terapiei cu statine pentru toți pacienții cu DZ și risc crescut de evenimente CV incidente, pe baza reducerii proporționale cu 21% a MACE pentru fiecare 40 mg/dL (1,0 mmol/L LDL). [111] Cu toate acestea, acest lucru poate supraevalua într-o oarecare măsură eficacitatea statinei din cauza excluderii din analizele datelor din studiul ASPEN, care a fost un studiu cu atorvastatină specific pentru DM care nu a reușit să demonstreze diferențe semnificative statistic în rezultatele CV. [18]

Utilizarea statinelor, homeostazia glucozei și diabetul nou-debut

S-au discutat multe cu privire la metabolismul colesterolului , la utilizarea statinelor și la disfuncția celulelor beta pancreatice induse de medicamente, [113 - 121.] cu o acțiune diabetogenă modestă a statinelor considerată din ce în ce mai mult un efect secundar rar, probabil dependent de doză, care afectează majoritatea medicamentelor din clasă. Cazurile incidente de diabet observate în studiile randomizate controlate cu statine au fost raportate și incluse în meta-analiză a datelor din opt studii de reper (A la Z; ASCOT-LLA; GREACE; HPS- MRC/BHF; IDEAL; JUPITER; SPARCL; TNT).§§§ Pe o bază de populație, statinele pot provoca creșteri marginale ale glicemiei - atât în regim de post, cât și postprandial - la indivizii predispuși. Acest lucru se traduce printr-o ușoară creștere a hemoglobinei glicate A1c (HbA1c) și pentru pacienții cu valori inițiale chiar sub pragurile diagnostice duce la un mic exces în cazurile incidente de DZ pentru pacienții cu statine față de pacienții de control. La majoritatea pacienților cu creșteri mici ale HbA1c, această observație are relevanță clinică incertă. Pentru pacienții deja diagnosticați cu DZ, deteriorarea subtilă a controlului glicemic și/sau o creștere a HbA1c, dacă apare, par la fel de modeste, chiar limitând la banalitate atunci când sunt puse în perspectivă cu creșterea cumulativă a glicemiei de-a lungul anilor asociată cu pierderea necruțătoare a funcției reziduale a celulelor beta.

Deoarece studiile controlate randomizate majore investighează un număr foarte mare de pacienți, un astfel de efect, oricât de mic, poate produce statistici foarte semnificative, în ciuda relevanței clinice limitate. Într-adevăr, raportul dintre numărul necesar de tratat (pentru a evita apariția unui eveniment major CHD) și numărul necesar pentru a dăuna (adică, nou-apariție a diabetului sau agravarea controlului glicemiei la pacienții cu DZD deja cunoscut) rămâne fără îndoială în favoarea utilizării statinelor pentru a scădea LDL-C, indiferent de homeostația glicemiei a pacientului la momentul inițierii statiei · un aviz susținut de recentul Colegiul American de Cardiologie (ACC), Asociația Americană a Inimii (AHA) și orientările privind tratamentul colesterolului Societății Europene de Cardiologie (ESC). [122 , 150]

Ezetimibe

Ezetimibul este un blocant selectiv al absorbției intestinale a colesterolului, care se leagă de receptorii Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) din intestin (Fig. 15-4). În timp ce ezetimibul monoterapia scade moderat LDL-C (< 20%), îl reduce semnificativ atunci când este administrată concomitent cu o statină. Ezetimiba contracarează, în mod complementar, absorbția intestinală a colesterolului care este adesea suprareglată de statine; această suprareglementare reduce eficacitatea statinelor în scăderea LDL-C la pacienții cu capacitate intestinală mare de a reabsorb colesterolul din lumenul intestinal ori de câte ori sinteza hepatică este constrânsă de inhibarea statinelor a HMG-CoA reductazei. Terapia combinată cu statină plus ezetimib poate reprezenta o abordare alternativă pentru a reduce în continuare LDL-C atunci când monoterapia cu statine este insuficientă pentru a scădea LDL-C la nivelurile țintă, așa cum s-a confirmat într-o meta-analiză a eficacității hipolipemiante. [123]

În ceea ce privește datele privind rezultatele CHD, dovezile clinice privind beneficiul ezetimibului sunt în prezent limitate. În studiul SHARP, 9270 de pacienți cu boală renală avansată (dintre care 23% aveau diabet la includere) au fost repartizați aleatoriu pentru tratament cu simvastatină 20 mg plus ezetimib 10 mg pe zi, comparativ cu placebo, cu o urmărire medie a studiului de 4,9 ani. A existat o reducere semnificativă a evenimentelor aterosclerotice majore (moarte coronariană, IM, accident vascular cerebral ischemic sau orice procedură de revascularizare) în grupul simvastatin-ezetimib comparativ cu placebo, cu un HR de 0,84 (IC 0,74-0,94; P = 0,0021) cu un număr necesar de tratat timp de 475 ani. În SHARP, răspunsul la tratament în subgrupul de pacienți cu DZ nu a fost diferit de constatările studiului general. [70] Cu toate acestea, rămâne neclar în ce măsură fiecare dintre medicamentele hipolipemiante care au fost combinate a contribuit la rezultate.

IMPROVE-IT este în curs de desfășurare și compară efectele unei combinații de simvastatină (40 mg) + ezetimib (10 mg) pe zi față de simvastatină (40 mg) în monoterapie la 18.000 de pacienți cu SCA cu risc foarte mare , printre care un subgrup mare (22%) prezentau DZ la înrolare. [45]

Trialul ARBITER 6-HALTS (Biologia arterială pentru investigarea efectelor tratamentului pentru reducerea strategiilor de tratament cu colesterolul 6-HDL și LDL în ateroscleroză) a investigat, într-un design deschis, efectul ezetimibului (10 mg) față de pacienții cu eliberare prelungită (ER) de niacină CHD (2003 mg CHD) zilnic (2003 mg CHD). echivalent (dintre care 40% au avut DZ la includere), administrat pe lângă terapia de bază cu statine. Studiul a fost încheiat devreme pe baza unei analize intermediare prestabilite care a arătat superioritatea - niacinei ER față de ezetimib în regresia grosimii intima medie a arterei carotide (P < 0,001). [124] Trebuie remarcat faptul că proiectul studiului, prin izolarea acțiunilor suplimentare ale niacinei asupra HDL-C și TG-urilor de efectele sale de scădere a LDL-C, ar putea avea dezavantajarea detectării unui efect benefic al terapiei pe termen lung cu ezetimib. Astfel, o parte a regresiei aterosclerozei în brațul de niacină ER ar putea fi teoretic atribuită modificărilor componentelor dislipidemiei aterogenice . Având în vedere proporția mare de pacienți cu DZ în studiul ARBITER 6-HALTS, o analiză specifică a beneficiilor respective ale acestor două abordări hipolipemiante la acești pacienți ar fi de mare interes. La momentul redactării acestui capitol, nu există date definitive care să susțină sau să

§§§Referințe 5 , 16 , 17 , 36 , 40 , 44 , 71 , 75 , 119-121 .

pună sub semnul întrebării eficacitatea ezetimibului, în monoterapie sau în combinație cu statine, pentru a reduce evenimentele CHD la pacienții cu DZ.

Medicamente care vizează colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate

Având în vedere dovezile epidemiologice ale unei legături între un nivel scăzut de HDL-C (sau un număr scăzut de HDL) și un risc crescut de CHD la populațiile nediabetice și diabetice, a fost

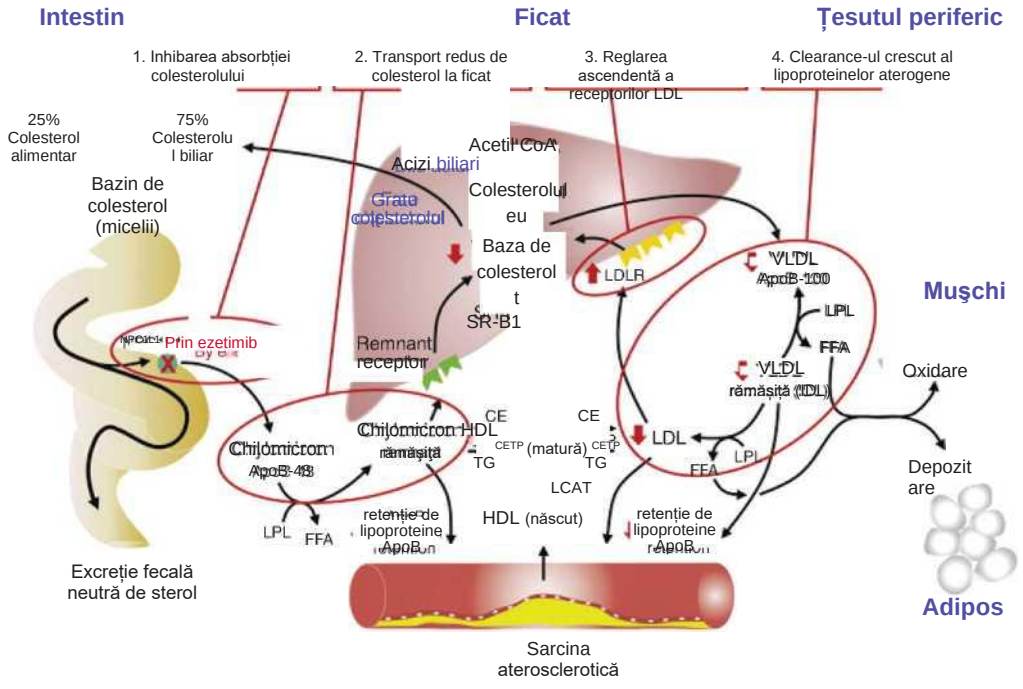
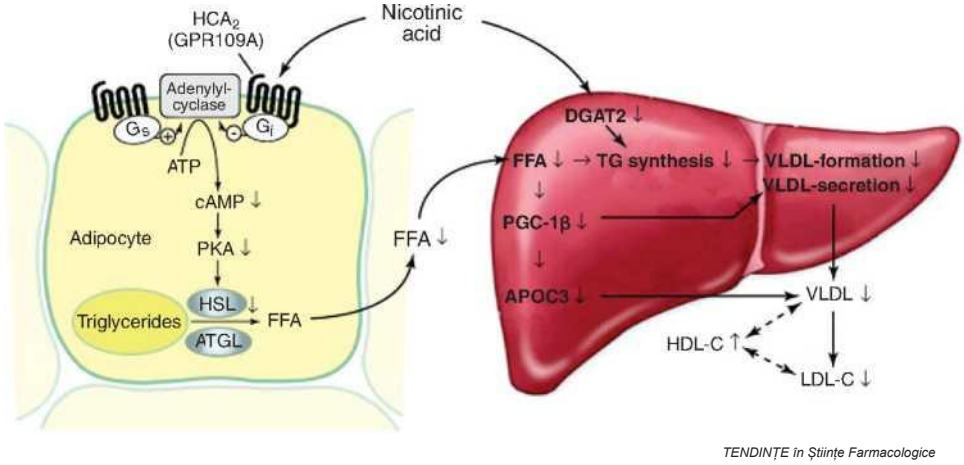


FIGURA 15-4 Mecanismul de acțiune al ezetimibei. Mecanismul de acțiune pentru reducerea lipoproteinelor aterogenice care conțin ApoB de către ezetimib și efectele potențiale asupra sarcinii aterosclerotice. ApoB = Apolipoproteină B; CE = ester de colesteril; CETP = proteina de transfer al esterului colesteril; FFA = acid gras liber; HDL = lipoproteine de înaltă densitate; IDL = lipoproteină cu densitate intermediară; LCAT = lecitin-colesterol aciltransferaza; LDL = lipoproteine cu densitate joasă; LPL = lipoprotein lipază; NPC1L1 = Niemann-Pick C1 Like 1 transportor de sterol; SR-B1 = receptor scavenger tip B1; TG = trigliceride; VLDL = lipoproteine cu densitate foarte scăzută. *(Din Davis HR, Lowe RS, Neff DR.* Atherosclerosis *215:266-278, 2011.)*

logic să vizeze nivelurile de HDL-C și/sau numărul de particule HDL ca factori de risc CV modificabili legați de lipide la pacienții cu DZ. Cu toate acestea, mai multe clase de medicamente care modifică nivelul și/sau funcția HDL C nu au reușit să producă îmbunătățiri semnificative ale riscului CV, așa cum este descris în secțiunea următoare . Și, deși tratamentul cu derivați de acid fibric (fibrați) are un efect modest asupra creșterii HDL-C, mecanismul lor principal de acțiune modulează nivelurile circulante de TG și, prin urmare, această clasă de medicamente va fi revizuită în următoarea secțiune despre TG.

niacina

Niacina (acidul nicotinic) este un medicament cu spectru larg de modificare a lipidelor, cu efecte multiple asupra lipidelor și lipoproteinelor. În hepatocitele, niacina inhibă diacilglicerol aciltransferaza microzomală 2 (DGAT2), rezultând scăderea sintezei TG, scăderea asamblarii VLDL și creșterea degradării intrahepatice a apo B (Fig. 15-5). Niacina afectează secreția de apo B și VLDL; scade nivelurile de TG, apo B, non-HDL-C, LDL-C și lipoproteine(a); și, de asemenea, reduce numărul de VLDL (în special VLDL bogat în TG) și LDL-P mici dens. niacina



TENDINȚE în Științe Farmacologice

FIGURA 15-5 Mecanisme de acțiune a niacinei (acid nicotinic). Mecanisme potențiale care stau la baza efectelor antidislipidemice ale acidului nicotinic. Activarea receptorului acidului nicotinic HCA 2 pe adipocite prin intermediul proteinei G heterotrimerică, Gi, duce la inhibarea adenilil ciclazei. Nivelurile scăzute de AMPc prin activarea redusă a proteinei kinazei A (PKA) are ca rezultat o inhibare a lipolizei. Datorită acestui efect antilipolitic, nivelurile plasmatice ale acizilor grași liberi (FFA) scad, iar sinteza trigliceridelor (TG) în ficat este redusă, rezultând o scădere a formării de lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL). O aprovizionare redusă de FFA în ficat suprimă, de asemenea, expresia hepatică a coactivatorului PPAR y -1 p (PGC-1 p) și a apolipoproteinei C3 (APOC3). Scăderea expresiei PGC-1 β reduce formarea și secreția VLDL. În condiții in vitro, sa demonstrat că acidul nicotinic inhibă sinteza trigliceridelor printr-un efect inhibitor direct asupra diacilglicerol aciltransferazei 2 (DGAT2). Expresia redusă a APOC3 poate contribui la scăderea nivelurilor VLDL prin creșterea cifrei de afaceri a VLDL. Nivelurile reduse de VLDL au ca rezultat scăderea nivelului de colesterol LDL. Cum crește nivelul colesterolului HDL nu este clar. Acest efect se poate datora scăderii exprimării proteinei de transfer ester al colesterolului (CETP) sau scăderii schimbului de trigliceride din particulele VLDL și LDL față de esterii de colesterol ai particulelor HDL. ATGL = trigliceride lipaza adipocitară; HSL = lipaza hormonală sensibilă. Pentru detalii, vezi textul. *(Din Lukasova M, Hanson J, Tunaru S, et al. Acid nicotonic (niacin): noi mecanisme de acțiune independente de lipide și potențiale terapeutice.* Trends Pharmacol Sci *32:700-707, 2011.)*

de asemenea, scade catabolismul fracționat hepatic al apo AI-HDL, crescând nivelurile de apo AI și HDL-C și creșterea numărului de HDL de tip 2. În țesutul adipos, niacina modulează lipoliza TG și mobilizarea acizilor grași. Gama de efecte asupra lipidelor niacinei înseamnă teoretic că ar putea fi un medicament de alegere pentru a trata LDL-C și/sau dislipidemia aterogenă la pacienții cu DZ cu HDL-C scăzut, particule LDL dense mici și/sau hipertrigliceridemie.

Utilizarea niacinei, în special la începutul tratamentului, provoacă adesea înroșire vasocutanată, în timp ce aportul cronic de niacină poate afecta sensibilitatea la insulină, provocând DZ la unii pacienți și, la cei cu DZ, influențând negativ controlul glicemiei. [125] Pentru a atenua înroșirea, au fost introduse formulări ER de niacin sau o combinație în doză fixă de niacină cu laropiprant, un agent farmacologic antiflux. Cu toate acestea, studiile clinice mari recente ale acestor formulări nu au reușit să demonstreze reducerea riscului CV, beneficiul clinic sugerat în studiile anterioare fiind contestat de dimensiunile mici ale eșantionului și ratele mari de abandon ca urmare a înroșirii.

Rezultatele studiilor clinice cu niacină

În Coronary Drug Project (CDP), un studiu care cuprinde 3908 bărbați cu antecedente de IM cu o perioadă medie de urmărire a studiului de 6,2 ani, a existat o reducere semnificativă a rezultatului primar (mortalitatea de toate cauzele) cu niacină (3000 mg) zilnic față de placebo. De notat, efectul benefic a devenit evident la doar ani de la încheierea studiului. În timp ce prevalența diabetului zaharat la înscriere nu a fost raportată, beneficiile niacinei au fost observate indiferent de prezența glucozei a jeun afectate, DZ și/sau a unui sindrom metabolic la includere. [126] În studiul Stockholm Ischemic Heart Disease, efectuat la 555 de pacienți cu antecedente de IM pe o perioadă medie de urmărire de 5 ani, a existat o reducere semnificativă a mortalității totale (HR 0,74; *P* = 0,05) și a mortalității CHD (HR 0,64; *P* < 0,01) cu niacină (3000 mg) zilnic (20,000000 mg) plus clobofibrat (3000 mg pe zi) versus placebofibrat. [127] În studiul HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), efectuat la 160 de pacienți cu CHD, HDL-C scăzut și LDL-C normal (dintre care 16% aveau DZ la includere) pe o perioadă medie de urmărire de 3 ani, riscul obiectivului primar compozit (deces CHD, IM, accident vascular cerebral, simptomatologie ischemică mai scăzută a fost de 90% la includere) . 0,03) cu o combinație de niacină (2000 până la 4000 mg) plus simva statină (10 până la 20 mg) zilnic față de placebo. [128]

După cum s-a rezumat mai devreme, studiul ARBITER 6-HALTS a comparat adăugarea zilnică de ezetimib (10 mg) față de niacină ER (2000 mg) zilnic la 315 pacienți (dintre care 40% aveau diabet) cu CHD sau echivalentul CHD, administrat pe lângă terapia de fond cu statine. Studiul a fost încheiat devreme pe baza unei analize intermediare prespecificate care arăta superioritatea niacinei ER față de ezetimib în regresia grosimii intima-media a arterei carotide (*P* < 0,001). [124]

Studiul Intervenția aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate: impactul asupra rezultatelor sănătății globale (AIM-HIGH) a fost efectuat pe 3414 pacienți cu BCV anterioară (dintre care 34% aveau DZ și 80% un - sindrom metabolic la includere). Procesul a fost întrerupt devreme din cauza inutilității după o urmărire medie de 3 ani la momentul încetării; Nu a existat niciun beneficiu al niacinei ER (1500 până la 2000 mg) pe zi față de placebo, administrată în plus față de terapia standard de scădere a LDL-C cu simvastatină 40 până la 80 mg plus sau minus ezetimib 10 mg pe zi pentru a menține nivelurile de LDL C la 40 până la 80 mg/dL (1,07 până la 2 mmol). În timp ce rezultatul primar compus al decesului CHD, MI, SCA, ischemic accidentul vascular cerebral și/sau revascularizarea determinată de simptome nu au fost reduse (HR 1,02; CI 0,87-1,21; *P* = 0,80), îmbunătățiri cu spectru larg ale lipidelor și lipoproteinelor - creșterea HDL-C, scăderea TG și scăderea LDL-C - au fost înregistrate după adăugarea niacinei ER. De interes, nu au existat interacțiuni semnificative cu privire la apariția obiectivului primar în funcție de prezența sau absența DM la includere. Cu toate acestea, o analiză post-hoc a constatat o reducere relativă de 36% a rezultatului primar (P = 0,032) la un subgrup de 439 de pacienți cu dislipidemie aterogenă marcată (definită ca TG > 200 mg/dL [> 2,3 mmol/L] și HDL-C < 32 mg/dL [< 32 mg/l]83 [mmol/mg/l]). [129 , 130]

În HPS2-THRIVE, riscul finalului primar compozit (IM nefatal sau deces CHD; accident vascular cerebral sau revascularizare [non]coronariană) nu a fost semnificativ diferit între 25.673 de pacienți fie cu IM sau cu boală cerebrovasculară sau cu boală arterială periferică, fie cu DZ plus CHD (acesta din urmă însumând 32% din pacienții înrolați aleatoriu la 32% dintre pacienții înrolați aleatoriu + 02 + 002 mgipER). 40 mg) sau placebo pe o perioadă de urmărire mediană de 3,9 ani, administrat în plus față de terapia standardizată de scădere a LDL-C (statina simva 40 mg ± ezetimib 10 mg pe zi) pentru a menține o țintă de colesterol total de 135 mg/dL (3,5 mmol/L). [42 , 131] Au existat, pe de altă parte, creșteri semnificative cu ER niacin + laropiprant în complicațiile diabetice (HR 1,55; CI 1,34 1,78; *P* < 0,0001); DM nou debut (HR 1,27; IC 1,14-1,41; *P* < 0,0001); și alte reacții adverse (infecție; efecte gastrointestinale; reacții adverse musculo-scheletice, sângerări și piele).

Într-o revizuire sistematică de meta-regresie a 9959 de pacienți tratați cu niacină pentru a reduce BCV, a fost raportată o reducere semnificativă a incidenței obiectivelor compozite ale oricăror evenimente CV (HR 0,75; CI 0,59-0,96; *P* = 0,02), indiferent de modificările HDL-C în timpul tratamentului. [132] În cazul subpopulațiilor cu DZ, ca și în cazul ezetimibului, nu este disponibilă în prezent o demonstrație oficială a eficacității niacinei, niacinei ER sau niacinei/laropiprant, singure sau în combinație cu statine, pentru a reduce evenimentele CHD. Pe baza rezultatelor negative ale celor mai recente studii clinice la scară largă cu preparate de niacină, în 2013, Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a recomandat suspendarea comercializării, furnizarea și autorizarea a trei produse identice de niacină + laropiprant pentru tratamentul adulților cu dislipidemie în întreaga Uniune Europeană; niciuna dintre formulări nu fusese aprobată pentru utilizare în Statele Unite.

Inhibarea proteinei de transfer a colesteril ester

Proteina de transfer a colesteril ester (CETP) mediază transferul intravascular și schimbul de ester de colesteril și TG între lipoproteinele bogate în TG (și rămășițele lor) și HDL. Un potențial antiaterogenic a fost sugerat pe baza unei creșteri considerabile a HDL-C, combinată cu o scădere substanțială a LDL-C, lipoproteinei (a) și a nivelurilor de apo B după inhibarea farmacologică a CETP. Rezultatele clinice pentru primii doi inhibitori de CETP au fost totuși problematice. Dezvoltarea Torcetrapib a fost oprită din cauza ratelor mai mari de evenimente CV și mortalitate în studiul ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events) care cuprinde 15.067 de pacienți, dintre care 44% aveau DZ la includere. Dezvoltarea - inhibitorului CETP dalcetrapib a fost, de asemenea, întreruptă din cauza ineficacității, pe baza datelor din studiul dal-OUTCOMES la 15 871 de pacienți cu SCA, dintre care 25% aveau DZ la momentul inițial.

În ceea ce privește alți inhibitori CETP aflați în studiu, nu a existat nicio problemă generală de siguranță raportată până acum în studiile de rezultate prospective în curs. REVEAL și ACCELERATE (A Study of Evacetrapib in High-Risk Vascular Disease) evaluează în prezent dacă gama largă de modificări ale lipidelor induse de inhibarea CETP se traduc în reducerea riscului CV la pacienții cu infarct miocardic în trecut, boală aterosclerotică cerebrovasculară, boală arterială periferică și/sau DZ cu semne de boală simptomatică și vasculară crescută. (anterior SCA, boală aterosclerotică cerebrovasculară, boală arterială periferică și/sau DZ cu boală coronariană [ACCELERARE]). [67, 133–138]

Medicamente care vizează trigliceridele

Deoarece scăderea farmacologică a LDL-C de către statine (singuri sau în combinație cu ezetimib) are efecte minime asupra HDL-C și TG, dislipidemia aterogenă rămâne frecventă în rândul pacienților tratați pentru LDL-C crescut, chiar și atunci când obiectivele de LDL-C sunt atinse. Printre medicamentele disponibile în prezent care vizează TG și dislipidemia aterogenă (vezi capitolul 10), fibrații, niacina și acizii grași omega-3 sunt cunoscute pentru a îmbunătăți una sau mai multe anomalii lipidice caracteristice DZ, inclusiv componentele dislipidemiei aterogene.

Derivați de acid fibric (fibrați)

Fibrații sunt agoniști farmacologici ai PPAR- α , care sunt receptori nucleari care reglează coordonat transcripția genelor . PPAR- α activat reglează genele implicate în metabolismul lipoproteinei, inclusiv apo AI și apo A-II (formarea particulelor de HDL); lipoprotein lipază (lipoliza particulelor bogate în TG); apo C-III (scăderea numărului de particule bogate în TG și particule mici LDL dense); apo AV (scăderea nivelului TG); adenozin trifosfat (ATP)-transportor casetă de legare A1 (ABCA1) (promovează efluxul de colesterol și transportul invers al colesterolului); receptorul scavenger B1 (captarea și catabolismul HDL); și transreprimarea factorului nuclear κ B și a factorilor de transcripție al proteinei activatoare 1 (protecție vasculară antiinflamatoare și parietală) (Fig. 15-6). Efectele raportate ale fibraților asupra lipidelor și lipoproteinelor în rândul pacienților cu DZ care participă la studiile clinice cu rezultate includ niveluri medii de TG în timpul tratamentului de 147 (SD 29) mg/dL (1,7 [SD 0,3] mmol/L), cu reduceri medii absolute și relative de 39 mg/dL (0,4 mmol/l, respectiv 19,4 mmol/l) Media LDL-C în timpul tratamentului a fost de 120 (37) mg/dL (3,1 [1,0] mmol/L); HDL-C 41 [5] mg/dL (1,1 [0,1] mmol/L); non-HDL-C 152 (43) mg/dL (3,9 [1,1] mmol/L; și apo B 108 (28) mg/dL.****

Cele mai multe studii clinice cu fibrați au inclus pacienți cu și cu DZ; subseturile cu DZ au fost cel mai adesea prea mici pentru a putea fi trase concluzii semnificative despre eficacitatea în mod specific la pacienții cu DZ.†††† Două studii au evaluat efectele fenofibratului în mod specific la populațiile cu risc ridicat de DZ . Studiul FIELD a investigat efectele fenofibratului (200 mg/zi) comparativ cu placebo la 9795 de pacienți cu T2DM cu sau cu risc de BCV, cu un rezultat compozit primar de deces CHD sau IM nonfatal. Criteriile de eligibilitate au inclus, de asemenea, colesterol total (TC) 116 până la 251 mg/dL (3,0 până la 6,5 mmol/L) și fie TC/HDL-C > 4, fie TG 89 până la 443 mg/dL (1,0 până la 5. 0 mmol/L). Pe o perioadă medie de urmărire de 5 ani, cu 544 evenimente ale obiectivului principal care au apărut, diferențele în rezultatul primar nu au fost diferite din punct de vedere statistic (HR 0,89; IC 0,75 1,05). [32–34] Studiul ACCORD-Lipid a investigat efectele fenofibratului (160 mg/zi) față de placebo, fiecare adăugat la terapia de bază cu simvastatină, la 5518 pacienți cu DZ și risc CV crescut, cu un rezultat compozit primar de deces CV, IM sau accident vascular cerebral. Pe o perioadă medie de urmărire de 4,7 ani cu 601 evenimente de rezultat primar pentru analiză, nu a existat nicio diferență semnificativă între grupuri (HR 0,92; 95% CI 0,79-1,08). [6–8]

Deși terapia cu fenofibrat a fost ineficientă pentru a reduce riscul pentru rezultatul compozit primar în cohorta generală, analizele subgrupului prespecificat (17%) de pacienți cu dislipidemie aterogenă la includere (definită ca TG a jeun > 204 mg/dL [2,3 mmol/l] și HDL-C- d < 40/100 mL) au produs o reducere semnificativă statistic de 31% (P < .05). Implicațiile ACCORD-Lipid sunt de trei ori: (1) pacienții cu DZT2 cu dislipidemie aterogenă au o creștere cu 70% a riscului relativ de CHD comparativ cu cei fără dislipidemie aterogenă, chiar și atunci când LDL-C este controlat cu simvastatină; (2) adăugarea de fenofibrat la simvastatină pare să reducă evenimentele CV, deși cu limitări remarcate ale analizelor de subgrup într-un studiu general neutru; și (3) o astfel de terapie dual a fost bine tolerată.

Limitări generale ale datelor disponibile cu fibre

Cea mai semnificativă limitare a totalității datelor despre fibrați este eșecul de a limita evaluarea la pacienții cu dislipidemie aterogenă, cu studii care evaluează cohorte largi de risc CV sau cohorte cu DZ cu sau fără dislipidemie aterogenă . Această limitare este evidențiată de plau sibilitatea biologică a influenței aterogene a TG-urilor mari combinate cu HDL-C scăzut; mecanismul de acțiune cunoscut al fibraților; și subanalize din mai multe studii care demonstrează în mod constant eficacitatea fibraților la pacienții cu combinația de TG mari și HDL-C scăzut. Astfel, cantitatea fragmentată de dovezi clinice directe rezultă dintr-o lipsă de studii clinice randomizate, la scară largă, care să compare fibrați și statine cap la cap sau să investigheze efectul suplimentar al fibraților (versus placebo) în terapia combinată cu statine în studii de lungă durată care ar fi inclus doar pacienți cu TG mari sau cu dislipidemie aterogenă sau fără DZ. Din aceste motive, până când vor fi disponibile date suplimentare, este cel mai adecvat să interpretăm dovezile până în prezent cu privire la efectele fibraților asupra rezultatelor CHD în lumina următoarelor: caracteristicile lipidelor la intrare, inclusiv hipercolesterolemia versus dislipidemia non-LDL și nivelurile medii de TG; tratament concomitent cu statine la intrare sau internarea cu statine în timpul urmăririi; și riscul CV al înrolaților la linia inițială, inclusiv cel legat de proporția de pacienți cu DZ, aceștia din urmă de obicei cu DZT2 la prezentare, comorbid cu dislipidemie aterogenă și/sau hipertrigliceridemie.

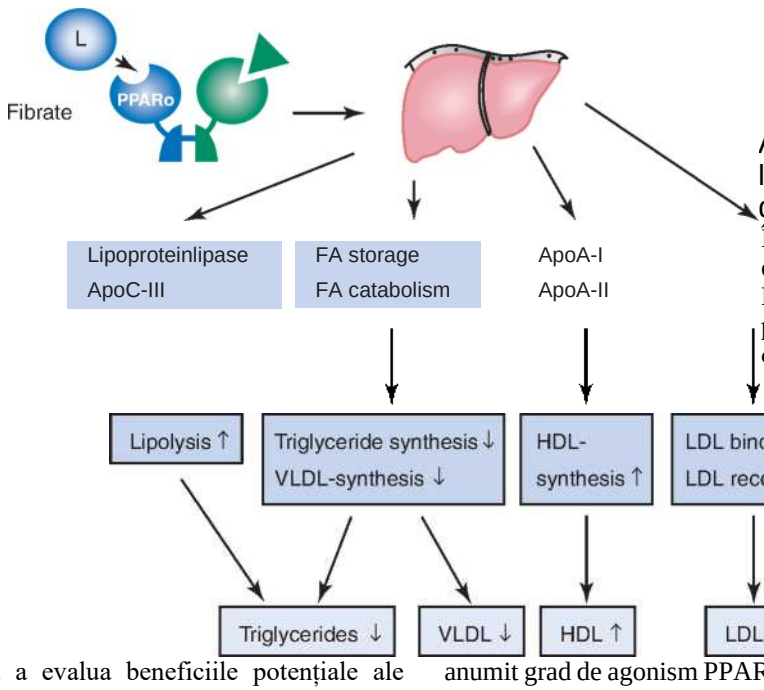
Acizi grași Omega-3

Suplimentarea orală cu acizi grași omega-3 (n-3) (acid eicosapentaenoic de origine marin [EPA] și acid docosa

****Referințele 6-8 , 28-30 , 32-34 , 39 , 69 , 81 .
††††Referințe 22 , 23 , 38 , 39 , 48 , 49 , 79-82 .

hexaenoic [DHA] și acid alfa-linolenic derivat din plante [ALA]) scade hipertrigliceridemia, inhibă agregarea plăcilor, îmbunătățește stabilitatea plăcii și previne anumite funcții și endohimie. Pe baza acestor observații, studiile clinice mari au rezultate

FIGURA 15-6 Mecanismele de acțiune a fibrelor.



au fost efectuate pentru a evalua beneficiile potențiale ale acestor suplimente asupra evenimentelor CV și a decesului.

În Studiul Japonez de Intervenție asupra Acidului Eicosapentaenoic Lipid (JELIS), 18.645 de pacienți cu hipercolesterolemie (dintre care 16% aveau DZ la includere) au primit EPA (1,8 g/zi) plus statină față de statină în monoterapie, pe parcursul unei perioade de urmărire medie de 4,6 ani. A existat o reducere semnificativă a rezultatului primar al dezvoltării oricărui MACE (HR 0,81; IC 0,69-0,95; *P* = 0,011). În subgrupul mic de pacienți cu dislipidemie aterogenă la înscriere (TG > 150 mg/dL (> 1,7 mmol/L) și HDL-C sub 40 mg/dL (< 1,0 mmol/L; 5% din populația totală de studiu), suplimentarea n-3 a fost asociată cu un RRR semnificativ, 5144 % 5143 . În mod similar, într-o subanaliză stratificată în funcție de starea glucozei în primele 6 luni ale studiului, 4565 de pacienți cu DZ sau glucoză a jeun afectată au avut o reducere de 22% (P = 0,048) a evenimentului primar compus cu tratamentul EPA. [145]

În studiul Reducerea rezultatului cu o intervenție inițială Glargine (ORIGIN), 12.536 de pacienți cu disglicemie (scăderea glicemiei a jeun sau intoleranță la glucoză [18%] sau diabet [82%]), dintre care 59% aveau antecedente de IM, accident vascular cerebral sau revascularizare au fost randomizați la EPA și DBO (437) mg pe zi rezultatul principal al decesului CV. Pe o perioadă mediană de 6,2 ani, EPA sau DHA nu au avut niciun efect semnificativ asupra rezultatului primar care a apărut la 1155 de pacienți (HR 1,01; 0,87-1,17; *P* = 0,93). [146]

O meta-analiză a 20 de studii efectuate pe 68.680 de pacienți care au primit suplimente cu, în medie, 1,51 g de acizi grași omega pe zi nu a reușit să demonstreze o scădere a mortalității totale, a morții cardiace, a morții subite, a infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral. [147] Per total, beneficiile suplimentării cu acizi grași omega-3 sunt discordante conform studiilor și, în general, sunt dezamăgitoare în studiile clinice recente și meta-analize. Deși un număr mare de pacienți au fost incluși în studiile finalizate de suplimentare cu n-3, meta-analiză a eficacității nu a fost raportată.

Alte studii cu intervenție lipidică la pacienții cu diabet zaharat

În studiul clinic randomizat controlat cu placebo PROACTIVE , adăugarea de pioglitazonă, un agonist PPAR- γ de scădere a glucozei , care are un anumit grad de agonism PPAR- α , comparativ cu placebo, a dus la îmbunătățirea complementară a lipidelor și lipoproteinelor ca urmare a efectului pioglitazonei și a efectului de oxidare a acidului gras tropic asupra metabolismului pleio-lipidic. În PROACTIVE, pacienții cu pacienți cu DZT2 și BCV prevalentă au fost randomizați pentru a primi pioglitazonă (doză țintă de 45 mg pe zi) față de placebo. Incidența rezultatului primar compus (deces, IM, accident vascular cerebral, angină instabilă, revascularizare coronariană sau periferică, amputație) nu a fost diferită statistic între grupuri (HR 0,90; IC 0,80-1,02), dar rezultatul secundar prioritizat al decesului, IM sau accidentului vascular cerebral a demonstrat superioritatea pioglitazonei; 0,72-0,98) cu o reducere a riscului absolut de 3,4%, un RRR de 16% și un număr de 3 ani necesar pentru tratarea a 29 de pacienți. [61] , [62] Rămâne neclar în ce măsură proprietățile de modificare a lipidelor ale pioglitazonei au influențat aceste rezultate.

În studiul de intervenție multifactorială intensificată Steno-2, care a combinat agenți hipolipemianți (statine și/sau fibrați), blocanți ai sistemului renină-angiotensină, aspirină și o reglare strictă a glucozei la pacienții cu DZT2 și microalbuminurie , a fost observată o reducere semnificativă și pronunțată a mortalității de toate cauzele (HR 0,80;-2 *;* -0,80 ; în valoare de o reducere absolută a riscului de 20%; un RRR de 40%; si un numar necesar pentru tratarea timp de 5 ani a 13 pacienti. [73] Cu toate acestea, trebuie să recunoaștem precizia statistică limitată a acestor estimări, deoarece studiul global a randomizat doar 160 de participanți, care au experimentat un număr total limitat de evenimente incidente. Mai mult, din cauza designului multifactorial, nu este posibil să se cuantifice componenta benefică legată de scăderea LDL-C sau a altor lipide din cele legate de îmbunătățirea factorilor de risc nonlipidici.

Studiul anglo-danez-olandez al tratamentului intensiv la persoanele cu diabet detectat pe ecran în asistența primară

(ADDITION-Europe) a investigat 3057 de pacienți nou diagnosticați cu T2DM, randomizați fie la îngrijiri de rutină, fie la un tratament intensiv al factorilor de risc multipli CV. În ciuda îmbunătățirii nivelurilor de colesterol, tensiunii arteriale și HbA1c, nu a existat o reducere semnificativă a evenimentelor CV (HR 0,83; IC 0,65-1,05) sau a mortalității totale (HR 0,91; 0,69-1,21). [148]

GHID DE PRACTICĂ CLINICĂ PENTRU TERAPIILE DE SCADĂRĂ A LIPIDELOR

Majoritatea ghidurilor publicate pentru managementul lipidelor susțin scăderea intensivă a LDL-C crescut la pacienții adulți cu hipercolesterolemie, pe baza intervențiilor terapeutice ale stilului de viață și cu terapia cu statine ca intervenție farmacologică primară . Datorită riscului lor CV crescut, pacienții cu DZ reprezintă un grup de alegere pentru a beneficia de utilizarea pe scară largă a statinelor în prevenirea CV primară sau secundară, indiferent de nivelurile inițiale de LDL-C. Astfel, pacienții cu DZ fără BCV evidentă sunt adesea considerați ca având echivalentul riscului de CHD și, pe această bază, nivelurile de LDL-C care declanșează inițierea statinei și obiectivele LDL-C proporționale sunt adesea mai mici decât cele pentru pacienții non-diabetici. [99 , 149 , 151 _ 155] Per total, majoritatea ghidurilor și declarațiilor de consens ale societăților științifice ale diabetului sau cardiologiei cu privire la managementul dislipidemiei la pacienții cu DZ susțin scăderea agresivă a LDL-C. Pe lângă modificările terapeutice ale stilului de viață, terapia cu statine este considerată pilonul de bază al managementului dislipidemiei (ADA; Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului [EASD]; Societatea Europeană de Cardiologie [ESC]; Societatea Europeană pentru Ateroscleroza [EAS]; Programul Național de Educație pentru Colesterol; Societatea Canadiană de Cardiovascular; ACC). [98 _ 108 , 150]

2011 Societatea Europeană de Cardiologie și Ghidul Societății Europene de Ateroscleroză pentru Managementul Dislipidemiilor

Ghidurile ESC/EAS din 2011 pentru managementul dislipidemiilor aprobă utilizarea ecuației de estimare a riscului SCORE pentru a clasifica pacienții în categorii de risc, pe care se bazează recomandările pentru managementul lipidelor. Sunt enumerate patru categorii bazate pe riscul CV total; pacienții cu DZ prezintă, în general, un risc foarte mare sau ridicat, în special cei cu DZ2. [98]

- *Risc foarte mare:* pacienți cu boală CV documentată, antecedente de IM, SCA, revascularizare coronariană și alte proceduri de revascularizare arterială, accident vascular cerebral ischemic sau boală arterială periferică; pacienți cu DZ plus afectarea organelor țintă (de exemplu, microalbuminurie); pacienți cu boală renală cronică moderată până la severă; și pacienții al căror risc SCORE calculat pe 10 ani de boală CV fatală este de 10% sau mai mare
- *Risc ridicat:* pacienți cu factori de risc unici marcat crescuti (de exemplu, dislipidemii familiale) și pacienți cu risc SCORE la 10 ani de 5% până la 10%
- *Risc moderat:* pacienți cu risc SCORE la 10 ani de 1% până la 5%, cu risc modulat în funcție de antecedentele familiale de CAD prematur, obezitate abdominală, activitate fizică, HDL-C, TG, proteină C reactivă, lipoproteină (a), fibrinogen, homocisteină, apo B și clasa socială
- *Risc scăzut:* indivizi cu risc SCORE pe 10 ani sub 1%

În acest context, toți pacienții cu risc foarte mare sau ridicat ar trebui tratați cu terapie medicală în plus față de sfatul profesionist cu privire la modificările stilului de viață, în timp ce cei cu risc moderat

ar trebui să primească sfaturi privind stilul de viață cu sau fără medicamente care modifică lipidele, iar pacienții cu risc scăzut trebuie tratați numai cu sfaturi privind stilul de viață. [98] Ghidurile recomandă evaluarea profilului lipidic pretratament cu LDL-C ca obiectiv principal; TG și HDL-C pot fi considerate pentru a completa evaluarea riscului și pentru a rafina alegerea terapeutică; iar măsurarea apo B este recomandată pentru o mai bună caracterizare a riscului pacienților cu DZ și/sau sindrom metabolic. LDL-C este ținta primordială a tratamentului, în timp ce colesterolul total este o țintă alternativă de tratament dacă alte analize nu sunt disponibile. TG-urile trebuie monitorizate în timpul tratamentului la pacienții cu hipertrigliceridemie, dar măsurarea HDL-C în timpul tratamentului nu este recomandată ca țintă terapeutică și nici calculele raporturilor apo B/apo AI în timpul tratamentului și non-HDL-C/HDL-C. Non-HDL-C este o țintă secundară pentru pacienții cu DZ și/sau sindrom metabolic; apo B este, de asemenea, o țintă secundară de tratament. [98] La toți pacienții cu DZ2, scăderea LDL-C sub 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L) este ținta principală. Non-HDL-C sub 130 mg/dL (< 3,4 mmol/L) și apo B global sub 100 mg/dL sunt ținte secundare (recomandare clasa I; nivelul de evidență B). La pacienții cu T2DM și CHD sau CKD și la cei fără CHD mai în vârstă de 40 de ani cu unul sau mai mulți alți factori de risc pentru CHD sau markeri ai afectarii organului țintă, obiectivul principal este scăderea LDL-C la sub 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L), iar obiectivele secundare sunt de a aduce non-HDL-C la sub 100 mg/2/dl sub 100 mg/dL (BL)/dl sub 100 mg/dL (BL)/dL sub 100 mg/dL. 80 mg/dL (recomandare clasa I; nivel de evidență B). La toți pacienții cu DZT1 și în prezența microalbuminuriei și a bolii renale, se recomandă scăderea LDL-C cu cel puțin 30%, cu statine ca primă alegere și eventual cu o combinație de medicamente, indiferent de LDL-C inițial (recomandare clasa I; nivel de evidență C). [98]

Societatea Europeană de Cardiologie din 2013 și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului Ghid pentru Diabet, Prediabet și Boli Cardiovasculare

Ghidurile ESC din 2013 privind diabetul, prediabet și BCV, dezvoltate în colaborare cu EASD, recomandă clasificarea - pacienților cu DZ ca fiind cu risc foarte mare sau risc ridicat pentru prezența BCV și afectarea concomitentă a factorilor țintă. Ei nu recomandă evaluarea riscului de BCV la pacienții cu DZ pe baza scorurilor dezvoltate pentru populația generală. Estimarea ratei de excreție urinară a albuminei este indicată atunci când se efectuează stratificarea riscului la pacienții cu DZ, în timp ce screening-ul pentru ischemie miocardică silențioasă poate fi luat în considerare la pacienții selecționați cu DZ cu risc ridicat . [150]

Terapia cu statine este recomandată pacienților cu T1DM și T2DM cu risc foarte mare (diabet cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar sau afectare a organelor țintă), cu o țintă de LDL-C sub 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L), sau cu cel puțin o reducere de 50% a LDL-C atunci când această țintă nu poate fi atinsă. Tratamentul cu o statină este, de asemenea, recomandat pentru pacienții cu T2DM cu risc crescut, cu o țintă de LDL-C sub 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L). Pentru pacienții cu DZT1 cu risc crescut, utilizarea statinei poate fi luată în considerare, indiferent de valoarea inițială a LDL-C. Un obiectiv secundar al tratamentului non-HDL-C sub 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L) poate

III

fi luat în considerare la pacienții cu DZ cu risc foarte mare și sub 130 mg/dL (< 3,4 mmol/L) la pacienții cu risc crescut. În plus, intensificarea terapiei cu statine trebuie luată în considerare înainte de terapia combinată cu

ezetimib. În cele din urmă, nu este recomandată utilizarea medicamentelor care cresc nivelul HDL-C pentru a preveni BCV în T2DM. [150] Recomandările altor asociații științifice majore sunt adesea consensuale în ceea ce privește obiectivele primare și secundare de lipide și lipoproteine care trebuie atinse prin modificări terapeutice ale stilului de viață și medicamente hipolipemiante, singure sau în combinație la pacienții cu DZ, în prevenție primară sau prevenție secundară. [98 - 108]

2013 Colegiul American de Cardiologie și Ghidul Asociației Americane a Inimii pentru tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: evaluarea globală a riscului pentru prevenirea primară

Ghidul ACC/AHA din 2013 privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: evaluarea globală a riscului pentru prevenirea primară recomandă utilizarea ecuațiilor de cohortă grupate pentru a estima riscul de BCV aterosclerotic pe o perioadă de 10 ani la bărbați și femei de culoare albă și neagră, pentru a identifica o terapie mai precisă pentru a se concentra mai mult pe această terapie. ment asupra celor mai susceptibili de a beneficia. [122] Acest ghid propune o revizuire paradigmatică a managementului hipercolesterolemiei, care face obiectul unei dezbateri în curs de desfășurare. Astfel, pentru prevenirea secundară CV (cu sau fără DZ), terapia cu statine de mare intensitate (atorvastatina 40 până la 80 mg sau rosuvastatina 20 până la 40 mg/zi) este recomandată pentru a scădea LDL-C cu 50% sau mai mult în medie, terapia combinată fiind luată în considerare dacă nu se obține o reducere de 50%. Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani cu T1DM sau T2DM în prevenție primară al căror LDL-C este de 70 până la 189 mg/dL (1,8 până la 4,9 mmol/L), riscul absolut de 10 ani de BCV aterosclerotic trebuie calculat utilizând ecuațiile de cohortă grupate. Dacă riscul calculat este sub 7,5%, se recomandă terapia cu statine de intensitate moderată (atorvastatina 10 până la 20 mg; rosuvastatină 5 până la 10 mg; simvastatină 20 până la 40 mg; pravastatina 40 până la 80 mg; lovastatina 40 mg; ER fluvastatină; fluvastatina mg 480 mg; 2 până la 4 mg - toate dozele zilnice); dacă riscul absolut calculat este de 7,5% sau mai mare, se recomandă terapia cu statine de mare intensitate (așa cum a fost definită mai devreme). [122]

Reconcilierea discordanței în ghiduri Realizarea simultană a mai multor ținte terapeutice duce inevitabil la luarea în considerare a avantajelor și dezavantajelor a două abordări de escaladare: una care implică utilizarea mai multor medicamente hipolipemiante cu mecanisme de acțiune complementare și alta care pledează pentru titrarea dozei de monoterapie. În ceea ce privește realizările multiple ale țintelor lipidice la pacienții cu DZ, prezența comună frecventă a dislipidemiei aterogene este asociată cu un succes mai mic în atingerea țintelor recomandate pentru gestionarea hipercolesterolemiei - și anume, atingerea țintelor pentru trei factori de risc modificabili: LDL-C, non-HDL-C și apo B. O astfel de realizare scăzută a fost găsită în proporție foarte mare (o treime de pacienți cu DZ)2. niveluri scăzute de LDL-C cu statine. [93] Având în vedere medicamentele disponibile în prezent, atingerea combinată a țintelor LDL-C, non-HDL-C și apo B va necesita titrarea sau permutarea statinelor, întărirea modificărilor terapeutice ale stilului de viață și/sau terapie combinată de scădere a lipidelor.

Astfel, o politică de terapie hipolipemiantă ghidată exclusiv de o țintă de LDL-C poate să nu ofere sistematic sincronism. atingerea tuturor țintelor de colesterol aterogen, deoarece medicamentele hipolipemiante nu produc scăderi strict proporționale ale LDL-C, LDL-P, non-HDL-C și apo B. [93 , 156 - 158] Mai mult de 90% din apo B circulant aparține LDL-P, care reprezintă cea mai mare parte a non-HDL-C, ceea ce înseamnă că ratele discordante de atingere a țintelor pentru LDL-C față de apo B și/sau non-HDL-C indică un potențial risc CV rezidual modificabil neabordat. Multe recomandări includ evaluarea și orientarea terapiei către alte componente non-LDL ale dislipidemiei , în special TG crescute și/sau HDL-C scăzut în subgrupurile cu risc crescut de CHD odată ce LDL-C este la țintă. În acest sens, cu cât nivelul LDL-C atins în timpul tratamentului este mai scăzut, cu atât este mai probabil ca toate cele patru variabile critice utilizate pentru a evalua hipercolesterolemia (LDL-C, LDL-P, non-HDL-C și apo B) să își atingă țintele respective.

În ceea ce privește valorile inițiale și în timpul tratamentului, non-HDL-C și apo B și LDL-C, o declarație de consens comună emisă de ADA și Fundația ACC recomandă două seturi de ținte triple pentru pacienții cu risc cardiometabolic ridicat sau, respectiv, foarte ridicat. Nivelurile de LDL-C, non-HDL-C și apo B sub 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L), sub 130 mg/dL (< 3,4 mmol/L) și, respectiv, sub 90 mg/dL, sunt recomandate pacienților cu DZ, dar fără factori de risc majori pentru CHD. Nivelurile de LDL-C, non-HDL-C și apo B sub 70 mg/dL (< 1,8 mmol/L), sub 100 mg/dL (< 2,6 mmol/L) și, respectiv, sub 80 mg/dL, sunt recomandate pentru pacienții cu cel mai mare risc de CHD - și anume, CHD cunoscute sau DZ, plus unul sau mai mulți factori de risc majori. [105]

În ceea ce privește componentele individuale ale dislipidemiei aterogene sau prezența dislipidemiei aterogene la pacienții cu risc ridicat care ating nivelurile recomandate de LDL-C, o declarație de consens recentă a EAS recomandă pentru pacienții de sex masculin și feminin cu TG de 150 mg/dL (> 1,7 mmol/L) sau mai mari și/sau < 0 mg/mol/l0 de HDL/ mmol/l0. luarea în considerare a intensificării scăderii LDL-C (cea mai mare scădere fiind atinsă prin maximizarea terapiei cu statine și/sau adăugarea de ezetimib) sau combinarea terapiei hipolipemiante cu niacină (deși în prezent nu este comercializată în Europa și Statele Unite) sau un fibrat - după intensificarea modificărilor terapeutice ale stilului de viață, abordarea dislipidemiilor secundare și verificarea complianței pacientului. Pe baza rezultatelor clinice și a datelor de siguranță pentru terapiile combinate cu statine plus fibrați, fenofibratul este fibratul preferat din clasa care trebuie adăugat la o statină. [83 - 85 , 88 , 89 , 108 , 159]

Titrarea dozei de statină sau utilizarea de statine mai puternice sunt opțiunile cel mai des utilizate atunci când se are în vedere o reducere suplimentară a concentrației de particule LDL. Alte terapii combinate pot fi, de asemenea, utilizate la pacienți selectați, asociind o statină (în plus față de modificările terapeutice ale stilului de viață) cu ezetimib, niacină sau fibrați pentru a atinge toate țintele legate de LDL. În plus, astfel de strategii combinatorii pot contribui la îmbunătățirea altor caracteristici non-LDL ale dislipidemiei diabetice . Determinarea dacă acest lucru va reduce rezultatele CHD va necesita studii dedicate de rezultat cu pacienții cu DZ pentru fiecare asociere.

Nevoi clinice nesatisfăcute și direcții viitoare În prezent, rezultatele din studiile care evaluează efectele medicamentelor hipolipemiante , altele decât (sau adăugate la) statine, asupra rezultatelor CHD au fost fie dezamăgitoare, fie neconcluzive , mai ales când LDL-C inițial a fost normal sau

15

controlat cu statine (cu sau fără ezetimib) și/sau ori de câte ori a fost rata anuală a evenimentelor de urmărire.

relativ scăzut în comparație cu studiile de reper mai vechi. În ceea ce privește statinele, dovada eficacității întregii clase, în ceea ce privește reducerea apariției rezultatelor primare compozite , este de necontestat la pacienții cu DZ.

Nevoia nesatisfăcută în prezent de dovezi definitive a eficacității medicamentelor actuale hipolipemiante asupra tuturor componentelor bolii coronariene asociate lipidelor la pacienții cu DZ este atribuită unei varietăți de cauze. Au existat puține studii specifice DM; majoritatea dovezile disponibile au fost derivate din analizele post-hoc ale subgrupurilor DZ. În cadrul setului de date agregate DM, relativ puține evenimente cumulate disponibile pentru analize contestă puterea statistică pentru evaluările eficacității, în special pentru evaluarea efectelor asupra componentelor individuale ale obiectivelor analizate (Tabelul 15-7). Acest lucru este confundat de includerea în mai multe studii a pacienților cu risc mai scăzut decât era planificat, rezultând rate scăzute ale evenimentelor și statistici marginale.

TABELUL 15-7 Eficacitatea statinelor asupra rezultatelor bolilor coronariene la pacienții cu diabet zaharat (DZ) *

MEDICAMENT	DOZA (mg)	ACRONIM	REZULTAT	HR	P	5-ANI NNT
Simvastatina	20-40	4S (subgrup DM)	Toate MI	0,27		
Atorvastatină	23.7	GREACE (subgrup DM)	CHD fatală	0,38	= 0,042	15
Atorvastatină	10	CARDURI	MI fatal	0,39		
Atorvastatină	23.7	GREACE (subgrup DM)	Primar	0,41	< 0,0001	3
Atorvastatină	80	DOVEȘTI-O – TIMI 22 (subgrup DM)	UAP	0,42	= 0,003	9
Atorvastatină	23.7	GREACE (subgrup DM)	Toate evenimentele CV	0,43	= 0,0001	4
Atorvastatină	23.7	GREACE (subgrup DM)	Mortalitatea de orice cauză	0,48	= 0,049	14
Atorvastatină	80	SPARCL (subgrup DM)	CHD total	0,49	= 0,01	23
pravastatina	40	CARE (subgrup DM)	MI fatal	0,54		
Simvastatina	20-40	4S (subgrup DM)	Mortalitatea de orice cauză	0,58		
Simvastatina	20-40	4S (subgrup DM)	Primar	0,58	= 0,087	
Atorvastatină	10	CARDURI	IM nonfatal	0,60		
Simvastatina	40	HPS - MRC/BHF (subgrup DM)	IM nonfatal	0,64	= 0,0002	49
Atorvastatină	10	CARDURI	Primar	0,65	= 0,001	24
Simvastatina	20-40	4S (subgrup DM)	CHD fatală	0,65	= 0,242	
Simvastatina	20-40	4S (subgrup DM)	CHD total	0,65	= 0,015	5
Atorvastatină	10	CARDURI	ACS	0,65		
Atorvastatină	80	SPARCL (subgrup DM)	Toate evenimentele CV	0,67	= 0,01	11
Simvastatina	20-40	4S (subgrup DM)	PCI, CABG	0,69	= 0,265	
Atorvastatină	10	CARDURI	PCI, CABG	0,70		
pravastatina	40	CARE (subgrup DM)	PCI, CABG	0,71	= 0,04	9
Atorvastatină	10	CARDURI	Toate evenimentele CV	0,71	= 0,001	20
Atorvastatină	20	4D	MI fatal	0,72		
Rosuvastatina	10	AURORA (subgrup DM)	Primar	0,72	= 0,008	7
Atorvastatină	10	CARDURI	Mortalitatea de orice cauză	0,73	= 0,059	
Atorvastatină	10	ASPEN	Toate MI	0,74	= 0,1	
Rosuvastatina	10	AURORA (subgrup DM)	CHD fatală	0,74		
Atorvastatină	80	TNT (subgrup DM)	CHD fatală	0,74	= 0,203	
Simvastatina	40	HPS - MRC/BHF (subgrup DM)	CHD total	0,74	< 0,0001	29
Atorvastatină	80	DOVEȘTI-O – TIMI 22 (subgrup DM)	Toate MI	0,75	= 0,11	
Atorvastatină	80	TNT (subgrup DM)	Primar	0,76	= 0,026	22
Atorvastatină	10	CARDURI	UAP	0,77		
Atorvastatină	10	ASCOT-LLA (subgrup DM)	Toate evenimentele CV	0,77	= 0,036	24
pravastatina	40	CARE (subgrup DM)	Toate MI	0,77		
pravastatina	40	CARE (subgrup DM)	CHD total	0,77	= .05	
Atorvastatină	10	ASCOT-LLA (subgrup DM)	Primar	0,78	= .036	25
pravastatina	40	CARE (subgrup DM)	Primar	0,78	< .0001	12
Atorvastatină	80	TNT (subgrup DM)	IM nonfatal	0,79	= .202	
Atorvastatină	80	TNT (subgrup DM)	Tot CV deces	0,79	> .05	
Atorvastatină	20	4D	PCI, CABG	0,79		
Simvastatina	40	HPS - MRC/BHF (subgrup DM)	Primar	0,81	< .0001	20
Atorvastatină	80	TNT (subgrup DM)	CHD total	0,81		
Simvastatina	40	HPS - MRC/BHF (subgrup DM)	CHD fatală	0,81	= .02	63

TABLE 15-7 Statin Efficacy on Coronary Heart Disease Outcomes in Patients with Diabetes Mellitus (DM)—cont'd

DRUG(s)	DOSE (mg)	ACRONYM	OUTCOME	HR	P	5-YEAR NNT
Atorvastatin	10	ASPEN	Sudden death	0.81		
Pravastatin	40	CARE (DM subgroup)	Nonfatal MI	0.82		
Atorvastatin	20	4D	Fatal CHD	0.83	= .08	
Atorvastatin	80	TNT (DM subgroup)	All CV events	0.85	= .044	22
Atorvastatin	80	PROVE IT–TIMI 22 (DM subgroup)	Primary	0.88	= .28	
Pravastatin	40	CARE (DM subgroup)	UAP	0.89		
Atorvastatin	20	4D	Nonfatal MI	0.91	= .42	
Atorvastatin	10	ASPEN	Primary	0.9	= .341	
Atorvastatin	20	4D	Sudden death	0.95		
Atorvastatin	20	4D	All-cause mortality	0.95	= .33	
Atorvastatin	80	PROVE IT–TIMI 22 (DM subgroup)	All-cause mortality	0.95	= .75	
Atorvastatin	20	4D	Primary	0.96	= .37	
Atorvastatin	10	ASPEN	PCI, CABG	0.97		
Pravastatin	40	CARE (DM subgroup)	Fatal CHD	0.97		
Atorvastatin	10	ASPEN	All CV death	1.02		NA
Atorvastatin	10	ASPEN	UAP	1.02		NA
Atorvastatin	80	SPARCL (DM subgroup)	All-cause mortality	1.03	= .82	NA
Atorvastatin	80	TNT (DM subgroup)	All-cause mortality	1.09		NA
Atorvastatin	10	CARDS	Sudden death	2.47		NA

Consultați Tabelul 15-1 pentru definiția acronimului și referințe.
NA = nu se aplică (HR > 1,00); UAP = angina pectorală instabilă.
*Incercari listate in ordinea descrescatoare a reducerii resurselor umane;

puterea și utilizarea criteriilor de eligibilitate suboptimale în contextul medicamentului de studiu evaluat. De exemplu, includerea pacienților în studiile FIELD sau ACCORD-Lipid fără a necesita hipertrigliceridemie și/sau dislipidemie aterogenă rămâne dificil de apărat, având în vedere prevalența - dislipidemiei aterogene la pacienții cu DZ și mecanismul de acțiune al agonistului PPAR- α testat.

REZUMAT

Pacienții cu DZ, în special T2DM, prezintă un risc foarte mare de CHD, în special din cauza prevalenței ridicate a dislipidemiilor LDL-C și non-LDL-C și a altor comorbidități. Studiile clinice mari au demonstrat fără ambiguitate riscul crescut de CHD în DZ și reducerea semnificativă a riscului de CHD care poate fi obținută de statine atât la populațiile de prevenire primară, cât și la cele secundare. În ceea ce privește alte medicamente hipolipemiante, în loc de sau adăugate la terapia cu statine, în prezent există date insuficiente pentru a ghida recomandările clinice și utilizarea, în general și în mod specific la populațiile cu DZ. Prin urmare, sprijinul pentru - tratamentul farmacologic al dislipidemiei diabetice rămâne bazat pe considerații fiziopatologice, asocieri epidemiologice și semnale bazate pe analize post-hoc din studiile clinice selectate. Toate ghidurile recunosc un risc mai mare de CHD la pacienții cu DZ, chiar și în situații de prevenție primară, comparativ cu pacienții nediabetici. Această recunoaștere stă la baza recomandărilor actuale, în general convergente, care pledează pentru țintirea LDL-C ca principal factor de risc lipidic modificabil pentru CHD la pacienții cu DZ, deși există o dezbatere în curs cu privire la relevanța clinică a conceptului de valori țintă terapeutice pentru LDL-C versus potrivirea intensității medicamentului cu riscul estimat de BCV. În plus, rămâne o dezbatere despre dacă ar trebui urmărite alte ținte terapeutice, cum ar fi non-HDL-C, apo B, TG și HDL-C la pacienții tratați cu agenți hipolipemianți. [160]

Efectele hipolipemiante ale medicamentelor aflate în curs de dezvoltare le fac să fie potențial atractive pentru a îmbunătăți atât îngrijirea standard, cât și alte aspecte ale managementului dislipidemiei la pacienții cu DZ. Aceasta include screening-ul și țintirea riscului vascular rezidual ridicat care persistă la pacienții cu DZ al căror LDL-C este controlat cu statine și care este prezent la pacienții cu niveluri inadecvate de LDL-C și riscul de LDL-C persistent ridicat la pacienții cu intoleranță severă la statine. Provocarea viitoare va fi identificarea și aducerea unei majorități mai mari a pacienților cu DZ să își atingă nivelurile optime personalizate de LDL-C și non-LDL-C, pentru a reduce și mai mult apariția CHD.

Referințe

1. Wanner C, Krane V, März W, și colab: The German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus subvinging hemodializasis, *N Engl J Med* 353:238 – 248, 2005.
2. Studiu randomizat de scădere a colesterolului la 4444 de pacienți cu boală coronariană: Studiul de supraviețuire cu simvastatină scandinavă (4S), *Lancet* 344:1383 – 1389, 1994.
3. Kjekshus J, Pedersen TR, pentru grupul de studiu de supraviețuire a simvastatinului scandinav: Reducerea riscului de evenimente coronariene: dovezi din studiul de supraviețuire a simvastatinului scandinav (4S), *Am J Cardiol* 76:64C – 68C, 1995.
4. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al: Grupul de studiu 4S: Scăderea colesterolului cu simva statină îmbunătățește prognosticul pacienților diabetici cu boală coronariană. O analiză de subgrup a studiului scandinav de supraviețuire a simvastatinului (4S), *Diabetes Care* 20:614 – 620, 1997.
5. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD și colab.: investigatorii de la A la Z: strategie intensivă precoce vs o strategie conservatoare întârziată de simvastatină la pacienții cu sindroame coronariene acute, *JAMA* 292:1307 – 1316, 2004.
6. Grupul de studiu ACCORD, Buse JB, Bigger JT, et al: Acțiunea pentru controlul riscului cardiovascular în diabet (ACCORD) trial: design and methods, *Am J Cardiol* 99:21j – 33j, 2007.
7. Grupul de studiu ACCORD, Ginsberg HN și colab.: Efectele terapiei combinate cu lipide în diabetul zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 362:1563 – 1574, 2010.
8. Elam M, Lovato L, Ginsberg H: Studiul ACCORD-Lipid: implicații pentru tratamentul dislipidemiei în diabetul zaharat de tip 2, *Clin Lipidol* 6:9 – 20, 2011.
9. Tenenbaum A, Medvedofsky D, Fisman EZ și colab.: Evenimentele cardiovasculare la pacienții care au primit tratament combinat cu fibrat/statine versus monoterapie cu statine: sindromul coronarian acut Datele sondajelor israeliene, *PLoS One* 7:e35298, 2012.
10. Downs JR, Beere PA, Whitney E și colab.: Proiectarea și justificarea studiului de prevenire a aterosclerozei coronariene din Forțele Aeriene/Texas (AFCAPS/TexCAPS), *Am J Cardiol* 80:287 – 293, 1997.
11. Downs JR, Clearfield M, Weis S și colab.: Grupul de cercetare AFCAPS/TexCAPS: Prevenirea primară a evenimentelor coronariene acute cu lovastatin la bărbați și femei cu niveluri medii de colesterol. Rezultate de la AFCAPS/TexCAPS, *JAMA* 279:1615 – 1622, 1998.

12. Investigatorii AIM-HIGH: Rolul niacinei în creşterea colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare pentru a reduce evenimentele cardiovasculare la pacienţii cu boală cardiovasculară aterosclerotică şi tratat în mod optim colesterolul cu lipoproteine cu densitate scăzută: caracteristicile de bază ale participanţilor la studiu. Intervenţia aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate : impactul asupra rezultatelor sănătăţii globale (AIM-HIGH), Trial *Am Heart J* 161:538 – 543, 2011.
13. Investigatorii AIM-HIGH: Niacina la pacienţii cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine, *N Engl J Med* 365:2255 – 2267, 2011.
14. Holdaas H, Fellstro€m B, Jardine AG şi colab.: Investigatorii studiului ALERT: Efectul fluvastatinei asupra rezultatelor cardiace la beneficiarii de transplant renal: un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, *Lancet* 361:2024 – 2031, 2003.
15. Ofiţerii şi coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de Cercetare Colaborativă ALLHAT: Rezultate majore la pacienţii hipercolesterolemici moderat, hipertensivi randomizaţi la pravastatina faţă de îngrijirea obişnuită: tratamentul antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT-LLT), *JAMA* 288:290978 , 2300098 .
16. Sever PS, Dahlo€f B, Poulter NR, et al: Investigatorii ASCOTT: Prevenirea evenimentelor coronariene şi de accident vascular cerebral cu atorvastatina la pacienţii hipertensivi care au concentraţii medii sau mai mici decât media de colesterol, în studiul anglo-scandinav privind rezultatele cardiace-braţ de scădere a lipidelor (ASCOTT controlat aleatoriu, tricentric, aleatoriu, *tricentric ASCOTT)* 361:1149 – 1158, 2003.
17. Sever PS, Poulter NR, Dahlo€f B şi colab.: Investigatorii ASCOTT: Reducerea evenimentelor cardiovasculare cu atorvastatina la 2532 de pacienţi cu diabet zaharat de tip 2. Anglo-Scandinavian Cardiac Out comes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA), *Diabetes Care* 28:1151 – 1157, 2005.
18. Knopp RH, D' Emden M, Smilde JG, et al: Grupul de studiu ASPEN: Eficacitatea şi siguranţa statinei atorva în prevenirea punctelor finale cardiovasculare la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2. Studiul ator vastatin pentru prevenirea efectelor bolii coronariene în diabetul zaharat non - insulino-dependent (ASPEN), *Diabetes Care* 29:1478 – 1485, 2006.
19. Felstro€m BC, Jardine AG, Schmeider RE şi colab.: Grupul de studiu AURORA: Rosuvastatin şi evenimente cardiovasculare la pacienţii supuşi hemodializei, *N Engl J Med* 360:1395 – 1407, 2009.
20. Holdaas H, Holme I, Schmeider RE şi colab.: Grupul de studiu AURORA: Rosuvastatin la pacienţii cu hemodializă diabetică, *J Am Soc Nephrol* 22:1335 – 1341, 2011.
21. Pitt B, Waters D, Brown WV şi colab.: Investigatorii AVERT: Terapia agresivă de scădere a lipidelor în comparaţie cu angioplastia în boala coronariană stabilă, *N Engl J Med* 341:70 – 76, 1999.
22. Grupul de studiu BIP: Prevenţie secundară prin creşterea colesterolului HDL şi reducerea trigliceridelor la pacienţii cu boală coronariană. Studiul de prevenire a infarctului cu bezafibrat (BIP), *circulaţie* 102:21 – 27, 2000.
23. Goldenberg I, Boyko V, Tennenbaum A şi colab.: Beneficiul pe termen lung al terapiei de creştere a colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate cu bezafibrat. Urmărirea mortalităţii pe 16 ani a studiului de prevenire a infarctului cu bezafibrat, *Arch Intern Med* 169:508 – 514, 2009.
24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN şi colab.: Investigatorii CARDS: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabet in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): studiu multicentric randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 364:685 – 696, 20046, 2004.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA şi colab.: The CARE Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarct in myocardial infarct in patients with average cholesterol levels, *N Engl J Med* 335:1001 – 1009, 1996.
26. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, şi colab.: Investigatorii CARE: Efectul pravastatinei asupra evenimentelor cardiovasculare la femei după infarctul miocardic: Trialul privind colesterolul şi evenimentele recurente (CARE), *J Am Coll Cardiol* 32:140 – 146, 1998.
27. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM şi colab.: Investigatorii CARE: Evenimentele cardiovasculare şi reducerea lor cu pravastatina la supravieţuitorii diabetici şi intoleranţi la infarct miocardic cu niveluri medii de colesterol. Analize de subgrup în Trialul privind colesterolul şi evenimentele recurente (CARE), *Circulation* 98:2513 – 2519, 1998.
28. Investigatorii studiului de intervenţie în ateroscleroza diabetului zaharat: Efectul fenofibratului asupra progresiei bolii coronariene în diabetul de tip 2: Studiul de intervenţie în ateroscleroza diabetului zaharat, un studiu randomizat, *Lancet* 357:905 – 910, 2001.
29. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al: Grupul DAIS: Relaţii între dimensiunea particulelor de lipoproteine cu densitate scăzută, lipoproteinele plasmatice şi progresia bolii coronariene. Studiul de intervenţie în ateroscleroza diabetului (DAIS), *Circulation* 107:1733 – 1737, 2003.
30. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, et al: Diabetes Intervention Study. Studiu cu intervenţii multiple în NIDDM nou diagnosticat, *Diabetes Care* 14:308 – 317, 1991.
31. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S şi colab.: Tratamentul intensiv timpuriu cu statine timp de şase luni îmbunătăţeşte rezultatele clinice pe termen lung la pacienţii cu sindrom coronarian acut (trial Extended-ESTABLISH): un studiu de urmărire, *Atherosclerosis* 210:497 – 502, 2010.
32. Investigatorii studiului FIELD: Intervenţia cu fenofibrat şi scăderea evenimentelor în diabet (FIELD) Studiul: caracteristicile iniţiale şi efectele pe termen scurt ale fenofibratului [ISRCTN64783481], *Cardiovasc Diabetol* 4:13, 2005.
33. Investigatorii studiului FIELD: Efectele terapiei pe termen lung cu fenofibrat asupra evenimentelor cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 (studiul FIELD): studiu controlat randomizat, *Lancet* 366:1849 – 1861, 2005.
34. Scott R, O ' Brien R, Fulcher G, et al: Investigatorii studiului de teren: Efectele tratamentului cu fenofibrat asupra riscului de boli cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 şi diferite componente ale sindromului metabolic. Studiul Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), *Diabetes Care* 32:493 – 498, 2009.
35. Investigatorii GISSI Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Soprovvivenza nell ' Infarto Miocardico): Rezultatele studiului GISSI Prevenzione cu doză mică (20 mg) de pravastatina la 4271 de pacienţi cu infarct miocardic recent: studiile oprite contribuie la cunoaşterea generală? *Ital Heart J* 1:810 – 820, 2000.
36. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR şi colab.: Tratamentul cu atorvastatina la obiectivul programului educaţional de colesterol naţional versus îngrijirea „ obişnuită ” în prevenirea secundară a bolii coronariene. Studiul grecesc Atorvastatin şi Evaluare a bolilor coronariene (GREACE), *Curr Med Res Opin* 18:220 – 228, 2002.
37. Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, şi colab.: Grupul de colaborare pentru studiu GREACE: Beneficiaţi timpurii de îngrijire structurată cu atorvastatina la pacienţii cu boală coronariană şi diabet zaharat. O analiză de subgrup a studiului GREACE, *Angiology* 54:679 – 690, 2003.
38. Heikki Frick M, Elo O, Haapa K, et al: Helsinki Heart Study: studiu de prevenire primară cu gemfibrozil la bărbaţii de vârstă mijlocie cu dislipidemie: siguranţa tratamentului, modificări ale factorilor de risc şi incidenţa bolii coronariene, *N Engl J Med* 317:1237 – 1245, 1987.
39. Koskinen P, Mänttäri M, Manninen V, et al: Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study, *Diabetes Care* 15:820 – 825, 1992.
40. Grupul de colaborare al studiului de protecţie a inimii: Studiu de protecţie a inimii MRC/BHF privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 20536 de persoane cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 360:7 – 22, 2002.
41. Grupul de colaborare al studiului de protecţie a inimii: Studiu de protecţie a inimii MRC/BHF privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 5963 de persoane cu diabet: un studiu randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 361:2005 – 2016, 2003.
42. HPS2-THRIVE. Tratamentul HDL pentru a reduce incidenţa evenimentelor vasculare. ClinicalTrials.gov identificator: NCT00461630. Designul şi starea studiului sunt disponibile la: www.clinicaltrials.gov .
43. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP şi colab.: Grupul de studiu IDEAL: Design şi caracteristici de bază ale scăderii incrementale a punctelor finale prin studiu agresiv de scădere a lipidelor, *Am J Cardiol* 94:720 – 724, 2004.
44. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP şi colab.: Grupul de studiu IDEAL: Atorvastatină în doză mare vs simvastatină în doză uzuală pentru prevenirea secundară după infarctul miocardic. Studiul IDEAL: un studiu randomizat controlat, *JAMA* 294:2437 – 2445, 2005.
45. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, şi colab.: investigatorii IMPROVE-IT: Raţionalizarea şi designul IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparaţie între ezetimib/simvastatin versus simvastatină în monoterapie cu privire la rezultatele *cardiovasculare* la pacienţii cu sindroame coronariene acute : 261,263 2008.
46. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, şi colab.: Investigatorii Japan-ACS: Efectul terapiei intensive cu statine asupra regresiei aterosclerozei coronariene la pacienţii cu sindrom coronarian acut. Un studiu multicentric randomizat evaluat prin ecografie intravasculară volumetrică folosind pitavastatină versus atorvastatină (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study), *JAm Coll Cardiol* 54:293 – 302, 2009.
47. Price HC, Clarke PM, Gray AM, Holman RR: Speranţa de viaţă la persoanele cu diabet de tip 2: implicaţii pentru anuităţi, *Med Decis Making* 30:409 – 414, 2010.
48. Meade TW: Cadrul de cercetare de practică generală MRC şi clinicile vasculare participante: Design şi rezultate intermediare ale studiului de reducere a evenimentelor de boală arterială a extremităţilor inferioare (LEAD) de bezafibrat la bărbaţi cu boală arterială a extremităţilor inferioare, *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2:195 – 204, 2001.
49. Meade T, Zuhrie R, Cook C: Cooper J în numele MRC General Practice Research Framework: Bezafibrat la bărbaţi cu boală arterială a extremităţilor inferioare: studiu controlat randomizat, *BMJ* 325:1139, 2002.
50. Grupul de studiu lipidic: caracteristici de proiectare şi caracteristici de bază ale studiului LIPID (Intervenţie pe termen lung cu pravastatina în boala ischemică): un studiu randomizat la pacienţii cu infarct miocardic acut anterior şi/sau anginã pectorală instabilă, *Am J Cardiol* 76:474 – 479, 1995.
51. Grupul de studiu al lipidelor: Prevenirea evenimentelor cardiovasculare şi a decesului cu pravastatina la pacienţii cu boală coronariană şi o gamă largă de niveluri iniţiale de colesterol, *N Engl J Med* 339:1349 – 1357, 1998.
52. Grupul de studiu al lipidelor: Eficacitatea şi siguranţa pe termen lung a pravastatinei la 9014 pacienţi cu boală coronariană şi concentraţii medii de colesterol: urmărirea studiului LIPID, *Lancet* 359:1379 – 1387, 2002.
53. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al: Studiul de prevenire a intervenţiei Lescol (LIPS) Investigatorii: Fluvastatina pentru prevenirea evenimentelor cardiace după prima intervenţie coronariană percutanată cu succes. Un studiu randomizat controlat, *JAMA* 287:3215 – 3222, 2002.
54. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H şi colab.: pentru Grupul de studiu MEGA: Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare cu pravastatina în Japonia (Studiu MEGA): un studiu prospectiv randomizat controlat, *Lancet* 368:1155 – 1163, 2006.
55. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD şi colab.: Motivaţia şi designul studiului de reducere a ischemiei miocardice cu scăderea agresivă a colesterolului (MIRACL) care evaluează atorvastatina în angina pectorală instabilă şi în infarctul miocardic acut fără undă Q, Am *J Cardiol* 8198178 - 1985.
56. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, şi colab.: Investigatorii studiului MIRACL: Efectele ator vastatin asupra evenimentelor ischemice recurente precoce în sindroamele coronariene acute. Studiul MIRACL: un studiu randomizat controlat, *JAMA* 285:1711 – 1718, 2001.
57. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M şi colab.: Nivelurile de colesterol cu lipoproteine cu densitate mare, dar nu cu lipoproteine cu densitate scăzută influenţează prognosticul pe termen scurt după sindromul coronarian acut: rezultate din studiul MIRACL, *Eur Heart J* 26:890 – 896, 2005.
58. Thompson PL, Meredith I, Amerena J şi colab.: Investigatorii PACT: Efectul pravastatinei în comparaţie cu placebo iniţiat în 24 de ore de la debutul infarctului miocardic acut sau al anginei instabile: studiul Pravastatin în tratamentul coronarian acut (PACT), *Am Heart J* 48: e1 – e8, 2004.
59. Investigatorii studiului de bypass arterial post coronarian: efectul scăderii agresive a nivelului de colesterol al lipoproteinelor cu densitate joasă şi anticoagulării cu doze mici asupra modificărilor obstructive ale grefelor de bypass coronarian din vena safenă, *N Engl J Med* 336:153 – 162, 1997.
60. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L, şi colab.: Investigatorii Post CABG: Efecte pe termen lung asupra rezultatelor clinice ale scăderii agresive a nivelului de colesterol al lipoproteinelor cu densitate scăzută şi anticoagulare în doze mici în Trialul de Grefă Post Coronary Bypass, *Circulation* 102:157 – 20065, 20065.
61. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E şi colab.: Grupul de studiu PROActive: Studiul clinic prospectiv cu pioglitazonă în evenimente macrovasculare (PROactive), *Diabetes Care* 27: 1647 – 1653, 2004.
62. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al: the PROActive Investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabet in the PROactice Study (PRO spective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomized controlled trial, *Lancet* 366:1279 , – 202859.
63. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB şi colab.: Grupul de studiu PROSPER: Pravastatina la persoanele în vârstă cu risc de boală vasculară (PROSPER): un studiu controlat randomizat, *Lancet* 360:1623 – 1630, 2002.
64. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, şi colab.: Investigatorii PROVE-IT-TIMI22: Scădere intensivă versus moderată a lipidelor cu statine după sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 350:1495 – 1504, 2004.
65. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E: Sindroame coronariene acute şi diabet: este benefică scăderea intensivă a lipidelor? Rezultatele studiului PROVE-IT-TIMI22, *Eur Heart J* 27:2323 – 2329, 2006.
66. Miller M, Cannon CP, Murphy SA şi colab.: Investigatorii PROVE-IT-TIMI22: Impactul nivelurilor de trigliceride dincolo de colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă după sindromul coronarian acut în studiul PROVE-IT-TIMI22, *J Am Coll Cardiol* 51:724 – 730, 2008.
67. REVEAL - Evaluare randomizată a efectelor Anacetrapibului prin modificarea lipidelor ClinicalTrials.gov. identificator: NCT01252953. Designul şi starea studiului sunt disponibile la: www. clinicaltrials.gov .
68. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, şi colab.: Investigatorii REVERSAL: Efectul terapiei intensive în - comparaţie cu terapia moderată de scădere a lipidelor asupra progresiei aterosclerozei coronariene. Un studiu randomizat controlat, *JAMA* 291:1071 – 1080, 2004.
69. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C şi colab.: Grupul de studiu SENDCAP: Rezultate cardiovasculare în diabetul de tip 2. Un studiu dublu-orb controlat cu placebo al bezafibratului: studiul St. Mary 's Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP), *Diabetes Care* 21:641 – 648, 1998.
70. Baigent C, Landray MJ, Reith C şi colab.: Investigatorii SHARP: Efectele scăderii LDL cholesterolului cu simvastatină plus ezetimib la pacienţii cu boală cronică de rinichi (Study of Heart and Renal Protection): un studiu randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 377:2181 – 2192, 2011.
71. Investigatorii SPARCL: Doze mari de atorvastatină după accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu, *N Engl J Med* 355:549 – 559, 2006.
72. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, et al: Investigatorii SPARCL: Risc de accident vascular cerebral şi evenimente cardiovasculare după accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 sau sindrom metabolic. Analiza secundară a studiului Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Colesterol Levels (SPARCL), *Arch Neurol* 68:1245 – 1251, 2011.
73. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Efectele unei intervenţii multifactoriale asupra mortalităţii în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 358:580 – 591, 2008.
74. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM şi colab.: membrii şi anchetatorii comitetului de conducere TNT: studiul Tratarea către noi ţinte (TNT): scăderea colesterolului lipotrotein cu densitate scăzută

nivelurile sub ghidurile recomandate în prezent produc beneficii clinice incrementale? *Am J Cardiol* 93:145 – 148, 2004.
75. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD şi colab.: Investigatorii TNT: Scăderea intensivă a lipidelor cu ator - vastatin la pacienţii cu boală coronariană stabilă, *N Engl J Med* 352:1425 – 1435, 2005.
76. Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, şi colab.: Investigatorii TNT: Efectul asupra scăderii intensive a lipidelor cu atorvastatina asupra funcţiei renale la pacienţii cu boală coronariană: Studiul Tratarea către noi ţinte (TNT), *Clin J Am Soc Nephrol* 2:1131 – 1139, 2007.
77. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC şi colab.: The TNT Investigators: HDL colesterol, niveluri foarte scăzute de colesterol LDL şi evenimente cardiovasculare, *N Engl J Med* 357:1301 – 1310, 2007.
78. Shepherd J, Barter P, Carmena R şi colab.: Investigatorii TNT: Efectul scăderii colesterolului LDL substanţial sub nivelurile recomandate în prezent la pacienţii cu boală coronariană şi diabet. Studiul Treating to New Targets (TNT), *Diabetes Care* 29:1220 – 1226, 2006.
79. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D şi colab.: Grupul de studiu VA-HIT: Gemfibrozil pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la bărbaţii cu niveluri scăzute de colesterol lipotrotein de înaltă densitate, *N Engl J Med* 341:410 – 418, 1999.
80. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al: Grupul de studiu VA-HIT: Relaţia dintre tratamentul cu gemfibrozil şi nivelurile de lipide cu evenimentele coronariene majore. VA-HIT: un studiu randomizat controlat, *JAMA* 285:1585 – 1591, 2001.
81. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D şi colab.: Grupul de studiu VA-HIT: Diabet, insulina plasmatică şi boli cardiovasculare. Analiza subgrupului de la Departamentul de Afaceri Veteranilor High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), *Arch Intern Med* 162:2597 – 2604, 2002.
82. Grupul de studiu cooperativ al Administraţiei Veteranilor: Tratamentul bolii cerebrovasculare cu clofibrat. Raportul final al Studiului Cooperativ al Administraţiei Veteranilor de Ateroscleroză, Secţia de Neurologie, *Stroke* 4:684 – 693, 1973.
83. Hermans MP, Fruchart JC: Reducerea riscului vascular rezidual la pacientii cu dislipidemie aterogena: unde mergem de aici? *Clin Lipidol* 5:811 – 826, 2010.
84. Hermans MP, Fruchart JC: Reducerea riscului de evenimente vasculare la pacienţii cu dislipidemie: o actualizare pentru clinicieni, *Ther Adv Chronic Dis* 2:307 – 323, 2011.
85. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF: Riscul vascular rezidual în T2DM: următoarea frontieră. În Zimering MB, editor: *Progrese recente în patogeneza, prevenirea şi managementul diabetului de tip 2 şi a complicaţiilor sale* , Rijeka (Croaţia), 2011, Intech, pp. 45 – 66.
86. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al: Declaraţie executivă: Iniţiativa de reducere a riscului rezidual: un apel la acţiune pentru a reduce riscul vascular rezidual la pacienţii cu dislipidemie. Un document de poziţie condensat al Residual Risk Reduction Initiative (R3i), *Diab Vasc Dis Res* 5:319 – 335, 2008.
87. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al: pentru Residual Risk Reduction Initiative: The Residual Risk Reduction Initiative: un apel la acţiune pentru a reduce riscul vascular rezidual la pacienţii cu dislipidemie, *Am J Cardiol* 102(Suppl):1 – 34, 2008.
88. Hermans MP: Impactul fenofibratului asupra pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2 cu caracteristici ale sindromului metabolic: analiza de subgrup din FIELD, *Curr Cardiol Rev* 6:112 – 118, 2010.
89. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP: Implications of the ACCORD lipid study : perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R3i), *Curr Med Res Opin* 26:1793 – 1797, 2010.
90. Hermans MP, Sacks F, Ahn SA, Rousseau MF: Non – HDL-colesterol ca surogat valid pentru măsurarea apolipoproteinei B100 în diabet: raport discriminant şi echivalenţă imparţială, *Cardiovasc Diabetol* 10:20, 2011.
91. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF: Log(TG)/HDL-C este legat atât de riscul cardiometabolic rezidual, cât şi de pierderea funcţiei celulelor beta la bărbaţii cu diabet de tip 2, *Cardiovasc Diabetol* 9:88, 2010.
92. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF: Raportul dislipidemiei aterogene [log(TG)/HDL-C] este asociat cu risc vascular rezidual, pierderea funcţiei celulelor beta şi microangiopatie la femeile cu diabet de tip 2, *Lipids Health Dis* 11:132, 2012.
93. Querton L, Buysschaert M, Hermans MP: Hipertrigliceridemie şi dislipidemie reziduală la pacienţii diabetici cu risc ridicat, trataţi cu statine, care ating niveluri plasmatice foarte scăzute de LDL-colesterol, *J Clin Lipidol* 6:434 – 442, 2012.
94. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD: Restricţia de carbohidraţi alimentar induce o stare metabolică unică care afectează pozitiv AD, partiţia acizilor graşi şi sindromul metabolic, *Prog Lipid Res* 47:307 – 318, 2008.
95. Katcher HI, Hill AM, Lanford JL şi colab.: Abordări ale stilului de viaţă şi strategii alimentare pentru a reduce LDL-colesterolul şi trigliceridele şi pentru a creşte HDL-colesterolul, *Endocrinol Metab Clin North Am* 38:45 – 78, 2009.
96. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al: Asociaţia Americană de Diabet, Recomandări şi intervenţii nutriţionale pentru diabet: o declaraţie de poziţie a Asociaţiei Americane de Diabet, *Diabetes Care* 31 (Suppl 1): S61 – S78, 2008.
97. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al: Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 369:145 – 154, 2013.
98. Asociaţia Europeană pentru Prevenire şi Reabilitare Cardiovasculară, Reiner Z, Catapano AL şi colab.: Comitetul ESC pentru Ghid de Practică (CPG) 2008 – 2010 şi 2010 – 2012 Comitete: Ghid ESC/EAS pentru managementul dislipidemiilor: Grupul de lucru pentru managementul dislipidemiei şi al Societăţii Europene de Cardiologie a Teipidemiei (European Society of theESCpidemie) Societatea de aterosclerozã (EAS), *Eur Heart J* 32:1769 – 1818, 2011.
99. Asociaţia Americană de Diabet: Standarde de îngrijire medicală în diabet - 2012, *Diabetes Care* 35(Suppl 1):S11 – S63, 2012.
100. Grupul de experţi al Programului Naţional de Educaţie pentru Colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea şi tratamentul colesterolului în sânge ridicat la adulţi (Comisul de tratament pentru adulţi III): al treilea raport al Grupului de experţi privind detectarea, evaluarea şi tratamentul nivelului ridicat al colesterolului în sânge la adulţi (NCEP) al Programului naţional de educaţie în colesterol (CNEP) raport final , *circulaţie* : 34121306
101. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN şi colab.: Implicaţii ale studiilor clinice recente pentru liniile directoare ale Panelului III de tratament pentru adulţi din Programul naţional de educaţie pentru colesterol, *Circulation* 110: 227 – 239, 2004.
102. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR şi colab: American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnostic and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement, *Circulation* 112:2735 – 2752, 2005.
103. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică. Al patrulea grup de lucru comun al Societăţii Europene de Cardiologie şi al altor societăţi privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică. Rezumat executiv, *Eur Heart J* 28:2375 – 2414, 2007.
104. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL şi colab.: Asociaţia Americană a Inimii, Asociaţia Americană de Diabet : Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat: o declaraţie ştiinţifică de la American Heart Association şi American Diabetes Association., *Circulation* 115:114 – 126, 2007.
105. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD şi colab: Managementul lipoproteinelor la pacienţii cu risc cardiometabolic: raport de conferinţă de consens de la Asociaţia Americană de Diabet şi Fundaţia American College of Cardiology, *J Am Coll Cardiol* 51:1512 – 1524, 2008.
106. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al: 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnostic and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations, *Can J Cardiol* 25:567 – 579, 2009.
107. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al: American College of Cardiology Foundation, American Heart Association: 2010 ACCF/AHA ghid pentru evaluarea riscului cardiovascular la adulţii asimptomatici: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *JAm Coll Cardiol* 56:e50 – 20103.
108. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P şi colab.: Grupul de consens al Societăţii Europene de Ateroscleroză: Lipoproteine bogate în trigliceride şi colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate la pacienţii cu risc crescut de boli cardiovasculare: dovezi şi îndrumări pentru management, *Eur Heart J* 32: 1345 – 1361, 2011.
109. CTT-Cholesterol treatment trials (CTT): Eficacitatea şi siguranţa tratamentului pentru scăderea colesterolului : meta-analiză prospectivă a datelor de la 90056 participanţi în 14 studii randomizate cu statine, *Lancet* 366:1267 – 1278, 2005.
110. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A: Eficacitatea tratamentului medicamentos hipolipemiant pentru pacienţii diabetici şi non-diabetici: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 332:1115 – 1118, 2006.
111. CTT-Cholesterol treatment trials (CTT): Eficacitatea terapiei de scădere a colesterolului la 18.686 de persoane cu diabet zaharat în 14 studii randomizate cu statine: o meta-analiză, *Lancet* 371:117 – 125, 2008.
112. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al: Beneficiile statinelor la persoanele fără boală cardiovasculară stabilită, dar cu factori de risc cardiovascular: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 338:B2376, 2009.
113. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD şi colab.: Cell ABCA1 influenţează secreţia de insulină, homeostazia glucozei şi răspunsul la tratamentul cu tiazolidindionă, *Nat Med* 13:340 – 347, 2007.
114. Brunham LR, Kruit JK, Verchere CB, Hayden MR: Colesterolul în disfuncţia insulelor şi diabetul de tip 2, *J Clin Invest* 118:403 – 408, 2008.
115. Fryirs M, Barter PJ, Rye KA: Metabolismul colesterolului şi funcţia celulelor beta pancreatice, *Curr Opin Lipidol* 20:159 – 164, 2009.
116. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR: colesterolul HDL şi LDL influenţează semnificativ funcţia celulelor beta în diabetul zaharat de tip 2, *Curr Opin Lipidol* 21:178 – 185, 2010.
117. Kruit JK, Kremer PHC, Kai L şi colab.: Efluxul de colesterol prin intermediul transportorului de casetă de legare ATP A1 (ABCA1) şi absorbţia de colesterol prin receptorul LDL influenţează afectarea indusă de colesterol a funcţiei celulelor beta la şoareci, *Diabetologia* 53:1110 – 1119, 2010.
118. von Eckardstein A, Sibler RA: Posibile contribuţii ale lipoproteinelor şi colesterolului la patogeneza diabetului zaharat de tip 2, *Curr Opin Lipidol* 22:26 – 32, 2011.
119. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P şi colab: Risc de diabet incident cu doză intensivă în comparaţie cu terapia cu statine în doză moderată. O meta-analiză, *JAMA* 305:2556 – 2564, 2011.
120. Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJM, et al: The controversies of statin therapy. Cântărirea probelor, *J Am Coll Cardiol* 60:875 – 881, 2012.
121. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al: Beneficiile cardiovasculare şi riscurile diabetului zaharat ale terapiei cu statine în prevenţia primară: o analiză din studiul JUPITER, *Lancet* 380:565 – 571, 2012.
122. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: Ghidul ACC/AHA 2013 privind tratamentul colesterolului din sânge pentru a reduce riscul cardiovascular ateroscleротic la adulţi: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, *JAm Coll Cardiol*, 2013, 12 noiembrie.
123. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP şi colab.: Eficacitatea de modificare a lipidelor a ezetimibului plus monoterapie cu statine şi statine şi identificarea factorilor asociaţi cu răspunsul la tratament: o analiză comună a peste 21.000 de subiecţi din 27 de studii clinice, *Ateroscleroza* 223:251 - 2621, .
124. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al: The ARBITER 6-HALTS Trial (Biologie arterială pentru investigarea efectelor tratamentului reducerii strategiilor de tratament ale colesterolului 6-HDL şi LDL în aterosclerozã): rezultate finale şi impactul aderenţei la medicamente, dozei şi duratei tratamentului, *JAm* 6-272 , 16-27 2010.
125. Kamanna VS, Kashyap ML: Mecanismul de acţiune al niacinei, *Am J Cardiol* 101(Suppl):20B – 26B, 2008.
126. Grupul de cercetare al proiectului de medicamente coronariene: Clofibratul şi niacina în boala coronariană, *JAMA* 231:360 – 381, 1975.
127. Carlson LA, Rosenhamer G: Reducerea mortalităţii în studiul de prevenire secundară a bolii cardiace ischemice de la Stockholm prin tratament combinat cu clofibrat şi acid nicotinic, *Acta Med Scand* 223:405 – 418, 1988.
128. Brown BG, Zhao XQ, Chait A şi colab.: Simvastatin şi niacin, vitamine antioxidante sau combinaţia pentru prevenirea bolilor coronariene, *N Engl J Med* 345:1583 – 1592, 2001.
129. Investigatorii AIM-HIGH, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T şi colab.: Niacina la pacienţii cu niveluri scăzute de colesterol HDL care primesc terapie intensivă cu statine, *N Engl J Med* 365:2255 – 2267, 2011.
130. Guyton JR, Slee AE, Anderson T, et al: Relaţia dintre lipoproteinele şi evenimentele cardiovasculare: Trialul AIM-HIGH (Intervenţia aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceridele ridicate şi impactul asupra rezultatelor sănătăţii globale), *J Am Coll Cardiol* 62: 1580 – 1584, 2013.
131. Grupul de colaborare HPS2-THRIVE: studiu randomizat controlat cu placebo HPS2-THRIVE la 25 673 de pacienţi cu risc ridicat de niacină/laropiprant ER: designul studiului, rezultatele prespecificate ale muşchilor şi ficatului şi motivele opririi tratamentului studiului, *Eur Heart J* 34:1279 – 120191.
132. Lavigne PM, Karas RH: Starea actuală a niacinei în prevenirea bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică şi meta-regresie, *J Am Coll Cardiol* 61:440 – 446, 2013.
133. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al: ILLUMINATE Investigators: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events, *N Engl J Med* 357:2109 – 2122, 2007.
134. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, şi colab: Efectele dalcetrapib la pacienţii cu un sindrom coronarian acut recent, *N Engl J Med* 367:2089 – 2099, 2012.
135. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, et al: Riscul macrovascular rezidual în 2013: ce am învăţat? *Cardiovasc Diabetol*, 2013, în presă.
136. Un studiu despre Evacetrapib în bolile vasculare cu risc ridicat (ACCELERATE) [http://clinicaltrials.gov/arată/NCT01687998].
137. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ, et al: Creşterea tensiunii arteriale indusă de Torcetrapib este independentă de inhibarea CETP şi este însoţită de niveluri circulante crescute de aldosteron, *Br J Pharmacol* 154:1465 – 1473, 2008.
138. Li C, Zhang W, Zhou F şi colab.: Inhibitori ai proteinei de transfer al esterului de colesteril în tratamentul dislipidemiei: o revizuire sistematică şi meta-analiză, *PLoS One* 8:e77049, 2013.
139. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG: Eficacitatea şi siguranţa compuşilor de creştere a colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate. O meta-analiză a studiilor randomizate controlate, *JAm Coll Cardiol* 45:185 – 197, 2005.
140. Jun M, Foote C, Lv J şi colab.: Efectele fibraţilor asupra rezultatelor cardiovasculare: o revizuire sistematică şi meta-analiză, *Lancet* 375:1875 – 1884, 2010.
141. Lee M, Saver JL, Towfighi A şi colab.: Eficacitatea fibraţilor pentru reducerea riscului cardiovascular la persoanele cu AD: o meta-analiză, *Atherosclerosis* 217:492 – 498, 2011.
142. Jun M, Zhu B, Tonelli M şi colab: Efectele fibraţilor în boala renală. O revizuire sistematică şi meta-analiză, *JAm Coll Cardiol* 60:2061 – 2071, 2012.
143. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M şi colab.: Efectele acidului eicosapentaenoic asupra evenimentelor coronariene majore la pacienţii cu hipercolesterolemie (JELIS): o analiză randomizată, deschisă, oarbă, *Lancet* 369:1090 – 1098, 2007.
144. Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, şi colab.: Efectele EPA asupra bolii coronariene la pacienţii hipercolesterolemici cu factori de risc multipli: subanaliza cazurilor de prevenire primară din Studiul de intervenţie lipidic EPA din Japonia (JELIS), *Atherosclerosis* 200:135 – 140, 2008.
145. Oikawa S, Yokoyama M, Origasa H şi colab.: Efectul supresor al EPA asupra incidenţei evenimentelor coronariene în hipercolesterolemie cu metabolism afectat al glucozei: subanaliza studiului de intervenţie lipidic EPA din Japonia (JELIS), *Atherosclerosis* 206:535 – 539, 2009.
146. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR şi colab.: pentru investigatorii studiului ORIGIN: acizi graşi n-3 şi rezultate cardiovasculare la pacienţii cu disglicemie, *N Engl J Med* 367:309 – 318, 2012.
147. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al: Asocierea între suplimentarea cu acizi graşi omega-3 şi riscul de evenimente majore ale bolilor cardiovasculare: o revizuire sistematică şi meta-analiză, *JAMA* 308:1024 – 1033, 2012.

148. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ şi colab.: Efectul terapiei multifactoriale intensive timpurii asupra rezultatelor cardiovasculare de 5 ani la persoanele cu diabet de tip 2 detectate prin screening (ADDITION-Europe): un studiu randomizat în grup, *Lancet* 378:156 – 167, 2011.
149. Hermans MP: Diabetic macro- and microvascular disease in type 2 diabet, *Diabetes Vasc Dis Res* 4(Suppl 2):7 – 11, 2007.
150. Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, et al: ESC Guidelines on diabet, pre-diabetes, and cardiovascular diseases dezvoltate în colaborare cu EASD: Task Force on diabet, pre-diabetes, and cardiovascular diseases al Societăţii Europene de Cardiologie (ESC) şi dezvoltat în colaborare cu Asociaţia Europeană pentru Studiul Diabetului *Inimii (EASD*, 47:3030) , ESC 2013.
151. Haffner SM, Lehto S, RÉonnemaa T, şi colab.: Mortalitatea din cauza bolii coronariene la subiecţii cu diabet de tip 2 şi la subiecţii non-diabetici cu şi fără infarct miocardic anterior, *N Engl JMed* 339:229 – 234, 1998.
152. Juutilainen A, Lehto S, RÉonnemaa T, et al: Diabetul de tip 2 ca „ echivalent al bolii coronariene ” . Un studiu prospectiv pe 18 ani, bazat pe populaţie, la subiecţi finlandezi, *Diabetes Care* 28:2901 – 2907, 2005.
153. Buyken AE, von Eckardstein A, Schulte H şi colab.: Diabet zaharat de tip 2 şi risc de boală coronariană: rezultate ale urmăririi pe 10 ani a studiului PROCAM, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14:230 – 236, 2007.
154. Mazzone T, Chait A, Plutzky J: Riscul bolilor cardiovasculare în diabetul zaharat de tip 2: perspective din studiile mecaniciste, *Lancet* 371:1800 – 1809, 2008.
155. Schramm TK, Gislason GH, Kober L şi colab.: Pacienţii cu diabet care necesită terapie de scădere a glicemiei şi non-diabetici cu un infarct miocardic anterior prezintă acelaşi risc cardiovascular: un studiu asupra populaţiei de 3,3 milioane de oameni, *Circulation* 117:1945 – 1954, 2008.
156. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA: Terapia cu statine modifică relaţia dintre apolipoproteina B şi colesterolul cu lipoproteine cu densitate joasă şi ţintele colesterolului non - lipoprotein cu densitate mare la pacienţii cu risc crescut: MERCURY II (Măsurarea reducerilor eficiente ale colesterolului folosind rosuvastatin, rosuvastatin : 6262) 632, 2008.
157. Sulkes D, Brown BG, Krauss RM şi colab.: Masa rotundă a editorului : panouri de lipide extinse versus standard în evaluarea şi gestionarea riscului cardiovascular, *Am J Cardiol* 101: 828 – 842, 2008.
158. Sniderman A, Williams K, Cobbaert C: ApoB versus non – HDL-C: ce să facă când nu sunt de acord, *Curr Atheroscler Rep* 11:358 – 363, 2009.
159. Hermans MP: Prevenirea complicaţiilor diabetice microvasculare prin fenofibrat: lecţii din FIELD şi ACCORD, *Diab Vasc Dis Res* 8:180 – 189, 2011.
160. Comitetul pentru orientări EAS: *Noi orientări în SUA: cum se compară cu orientările EAS/ESC pentru gestionarea dislipidemiei?* Actualizări ale site-ului web EAS, 22 noiembrie 2013. www.eas-society.org/News.aspx?newsId = 316 .

16 Efectul terapiei antiplachetare asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet zaharat

Michelle L. O ' Donoghue și Deepak L. Bhatt

ASPIRINĂ, 203
Aspirina în prevenirea primară, 203
Aspirina la gimnaziu
prevenire, 206
P2Y12 RECEPTOR ANTAGONIști, 207
Ticlopidina, 207
Clopidogrel, 207
Prasugrel, 210
Ticagrelor, 212
OTHER ANTIPLATELET MEDICATIONS, 213
Cilostazol, 213
Dipyridamole, 213
RECEPTOR ACTIVAT DE PROTEAZĂ 1 ANTAGONIști, 213
Vorapaxar, 213
Atopaxar, 214
DIRECȚII VITORIALE, 214
REFERINȚE, 214

Trombocitele joacă un rol central în patobiologia aterogenezei și aterotrombozei. Prin urmare, terapiile care sunt îndreptate spre inhibarea trombocitelor sunt utilizate pe scară largă la pacienții cu boală coronariană (CHD) sau la persoanele cu risc moderat până la înalt pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare (CV). [1] Pe măsură ce arsenalul nostru de terapii antiplachetare puternice continuă să se extindă, există un interes din ce în ce mai mare pentru identificarea grupurilor adecvate de pacienți care vor obține cel mai mare beneficiu din terapii mai puternice. În acest scop, mai multe studii din ultimele decenii au evidențiat faptul că persoanele cu diabet zaharat (- DM) prezintă anomalii ale funcției trombocitelor care îi expun un risc crescut de rezultate adverse, în comparație cu omologii lor nondiabetici (vezi și capitolul 10). [2] Deși mecanismele care contribuie la hiperreactivitatea trombocitelor la pacienții diabetici continuă să fie elucidate, se pare că trombocitele diabetice sunt caracterizate prin disregularea mai multor căi de semnalizare care apar atât la nivelul receptorului trombocitar, cât și cu semnalizarea ulterioară în aval. [3,4] În plus, glicozilarea poate afecta funcția endotelială și poate promova stresul oxidativ, promovând astfel în continuare reactivitatea trombocitelor și activitatea procoagulantă. [1] Prin urmare, există o plauzibilitate biologică a priori pentru a susține conceptul că pacienții diabetici pot obține beneficii sporite din anumite terapii îndreptate spre blocarea trombocitelor. Cu toate acestea, diferențele în biologia trombocitelor la pacienții diabetici pot contribui, de asemenea, la diminuarea răspunsului la medicamentele antiplachetare. Acest capitol trece în revistă utilizarea terapiilor antiplachetare orale consacrate și noi la pacienții diabetici pentru utilizarea în prevenirea primară sau secundară a evenimentelor CV.

ASPIRINĂ

Până în prezent, aspirina rămâne piatra de temelie a terapiei antiplachetare în prevenirea primară și secundară a evenimentelor CV. Aspirina acetilează selectiv gruparea hidroxil a unui reziduu de serină conducând la inhibarea ireversibilă a enzimei ciclooxigenază-1 (COX-1). [5] La rândul său, inhibarea enzimei COX-1 blochează producția în aval de tromboxan A2 (TXA2 ; Fig . 16-1), prevenind astfel agregarea tromboxanului mediată de tromboxan și restricția vasocon. Deoarece trombocitele sunt enucleate, nu pot

resintetizează COX-1 și efectele aspirinei persistă pe toată durata de viață a trombocitelor. [5]

Aspirina în prevenirea primară

Deși rolul său în prevenția secundară este bine stabilit, eficacitatea clinică a aspirinei în prevenția primară rămâne un domeniu de investigație în curs de desfășurare. Mai multe studii mari de prevenire primară cu aspirina au fost efectuate în populația generală, iar investigatorii au evaluat ulterior beneficiile aspirinei în cadrul subgrupurilor lor de diabet. [6 _ 8] Deși limitate de un număr mic de pacienți diabetici și de proiectarea post-hoc, multe studii au reușit să demonstreze un beneficiu consistent al aspirinei în prevenirea primară a evenimentelor CV atât pentru pacienții lor diabetici, cât și pentru cei nediabetici. [6,7] Aceste rezultate au fost susținute de Studiul Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), care a inclus o populație mixtă de 3711 pacienți cu DZ, cu sau fără antecedente de CHD, care au fost randomizați să primească aspirină 650 mg pe zi sau placebo. [9] Deși aspirina nu a redus obiectivul principal al decesului de toate cauzele (hazard ratio [HR] 0,91, 95% interval de încredere [IC] 0,75-1,11), a fost observată o tendință favorabilă către o reducere a infarctului miocardic (IM) letal sau nonfatal la 5 ani, care nu a atins semnificație statistică (CIHR 95%). 0,66-1,04). [9]

În schimb, un beneficiu pentru aspirina nu a putut fi demonstrat definitiv la pacienții diabetici înscriși în Primary Prevention Project (PPP), un studiu randomizat de aspirină în doză mică (100 mg pe zi) versus placebo la 4495 de pacienți cu unul sau mai mulți factori de risc CV. [8] Deși nu au putut detecta un beneficiu semnificativ în cadrul subgrupului diabetic (n = 1031), anchetatorii nu au putut demonstra o reducere semnificativă a decesului CV, IM sau accident vascular cerebral la pacienții diabetici (HR 0,90, 95% CI 0,50-1,62) sau a evenimentelor CV totale (HR 0,89, 95% CI 0,262-1,026). Mai mult, a fost observată o tendință nefavorabilă către un risc crescut de deces CV (HR 1,23, 95% CI 0,69-2,19) la pacienții diabetici tratați cu aspirină. În schimb, un beneficiu mai consistent a fost observat cu aspirina la pacienții non-diabetici în ceea ce privește reducerea riscului de deces CV, IM sau accident vascular cerebral (HR 0,59, 95% CI 0,37-0,94), total evenimente CV (HR 0,69, 95% CI 0,53-0,90) și deces CV (HR 95% IC2, HR 90. 0,14-0,72). [8]

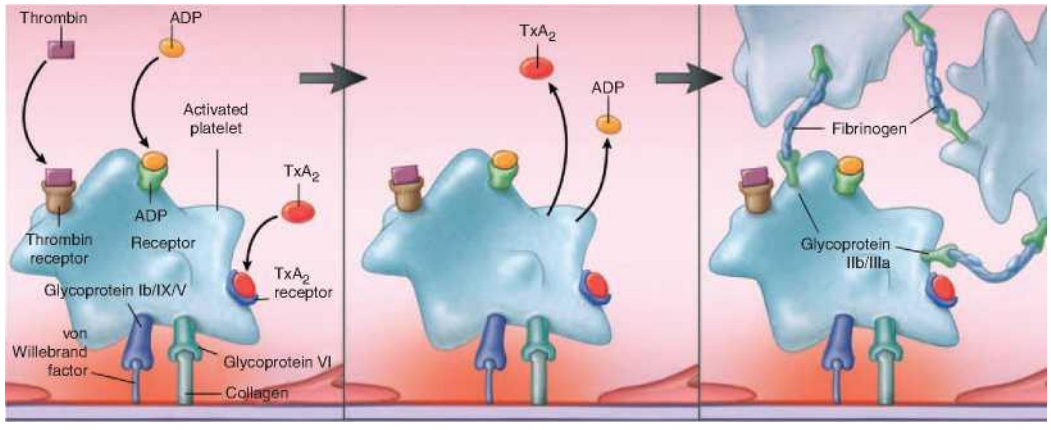


FIGURE 16-1 The platelet has multiple ligands that contribute to pathways leading to platelet activation including thrombin, adenosine diphosphate (ADP), von Willebrand factor, and thromboxane A_2 (TXA_2). The activated platelet then releases prothrombotic factors including ADP and TXA_2, thereby further amplifying platelet activation. A platelet latticework is formed when fibrinogen cross-links activated platelets via the glycoprotein IIb/IIIa receptor. The P2Y12 subtype of the ADP receptor is the site of action for established and novel compounds, including ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, and elinogrel. *(Modified from Bhatt DL: Intensifying platelet inhibition—navigating between Scylla and Charybdis,* N Engl J Med *357:2078-2081, 2007.)*

Deoarece studiile individuale de terapie cu aspirină în prevenția primară au înrolat relativ puțini pacienți diabetici, De Berardis și colegii săi au combinat datele din șase studii și 10.117 pacienți pentru a examina eficacitatea clinică a aspirinei pentru a reduce evenimentele cardiovasculare majore în prevenția primară. [10] Meta-analiza a demonstrat un beneficiu al aspirinei în populația generală de studiu , dar autorii nu au putut identifica un beneficiu semnificativ statistic în subgrupul cu diabet zaharat. Deși a fost observată o tendință direcțională, aspirina nu a redus semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare majore la pacienții diabetici în comparație cu placebo (HR 0,90, 95% CI 0,81-1,00). Mai mult, aspirina nu a redus nici mortalitatea CV (HR 0,94, 95% CI 0,72-1,23) nici mortalitatea de orice cauză (HR 0,93, 95% CI 0,82-1,05) la pacienții diabetici. Cu toate acestea, limitările meta-analizei au inclus dovezi ale eterogenității semnificative între studii pentru obiectivele cheie, inclusiv IM. În acest scop, aspirina a redus semnificativ riscul de IM la bărbați (HR 0,57, 95% CI 0,34-0,94), dar nu a redus riscul de IM la femei (HR 1,08, 95% CI 0,71-1,65; *P* pentru interacțiune = 0,056). Deoarece femeile au avut o prevalență mai mare a DZ, înscrierea cu restricții de sex în unele dintre studii ar fi putut contribui la eterogenitatea observată. [6, 11] S-au observat constatări consistente într-o meta-analiză actualizată care a inclus indivizi cu DZ în nouă studii cu aspirină în prevenția primară . Aspirina a redus riscul de evenimente CHD cu 9%, dar rezultatele nu au fost semnificative statistic (risc relativ 0,91, 95% CI 0,79 -1,05). În mod similar, utilizarea aspirinei a fost asociată cu o reducere nesemnificativă de 10% a riscului de accident vascular cerebral (risc relativ 0,90, IC 95% 0,71-1,13; Fig. 16-2). [12] Prin urmare, aceste constatări au ridicat îngrijorarea că efectele antiplachetare ale aspirinei au fost insuficiente pentru a atenua riscul de evenimente CV la pacienții diabetici cu anomalii inițiale ale funcției trombocitelor.

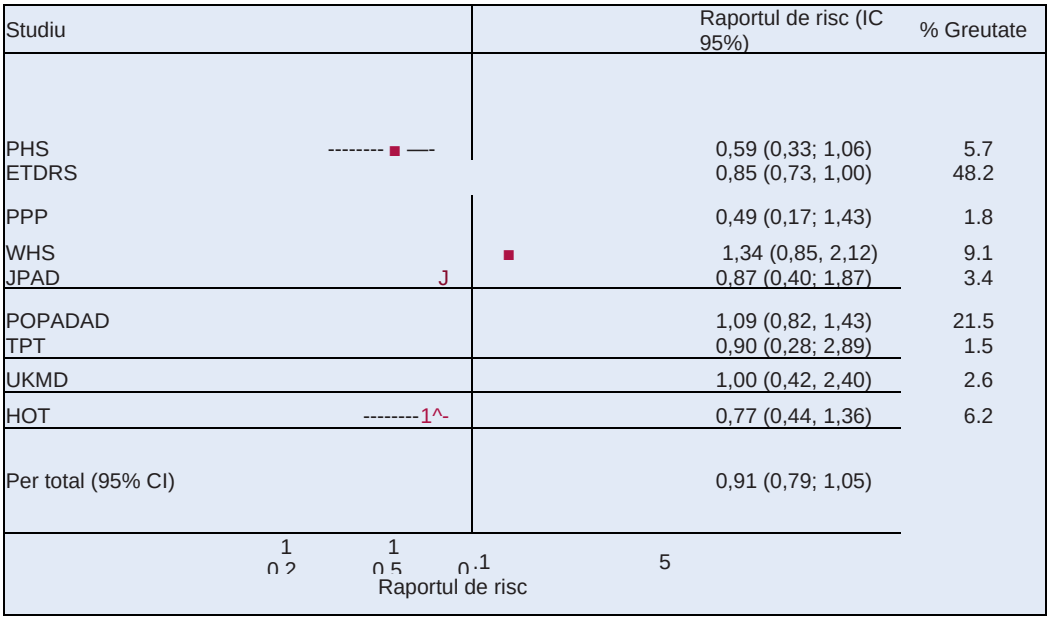
Deoarece analizele de subgrup din studiile randomizate pot da rezultate false, studiile dedicate cu aspirina pentru prevenirea primara la pacientii diabetici au fost finalizate sau sunt inca in desfasurare. Studiul japonez de prevenire primară a aterosclerozei cu aspirină pentru diabet (JPAD) a fost primul studiu proiectat prospectiv pentru a evalua utilizarea aspirinei în doză mică (81 sau 100 mg pe zi) față de placebo la 2539 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 din Japonia cu vârsta cuprinsă între 30 și 85 de ani și fără antecedente cunoscute de boală atherosclerotică. [13] După o medie de 4,37 ani, doar 154 de evenimente aterosclerotice (inclusiv fatale sau cardiopatia ischemică nonfatală, accident vascular cerebral fatal sau nonfatal și boală arterială periferică [PAD]) au apărut în timpul urmăririi și, prin urmare, studiul nu a putut demonstra eficacitatea clinică cu aspirina la pacienții diabetici, în ciuda unei tendințe direcționale (HR 0,80, 95% CI 0,58-1,10, *P* = 0,16). [13] Pe lângă puterea insuficientă, alte limitări ale studiului au inclus designul său deschis, care a introdus posibilitatea părtinirii. Cu toate acestea, în rândul subgrupului de pacienți cu vârsta peste 65 de ani, aspirina a redus riscul de evenimente aterosclerotice cu 32% (P = 0,047). Incidența accidentului vascular cerebral hemoragic sau a sângerărilor gastrointestinale (GI) a fost scăzută și nu a diferit semnificativ între grupuri. [13]

Ulterior, studiul POPADAD (Prevenirea progresiei bolilor arteriale și diabetului) a evaluat eficacitatea dozei mici de aspirină (100 mg pe zi) față de placebo la 1276 de adulți din Scoția cu vârsta peste 40 de ani cu DZ de tip 1 sau tip 2 și un indice de presiune gleznă-brahială sub absența simptomatologiei CV099. [14] Deși studiul a fost relativ mic, incidența evenimentelor CV (deces din cauza insuficienței cardiace congestive [ICC] sau accident vascular cerebral, infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral sau amputație din cauza ischemiei critice ale membrelor) a fost aproape identică între brațele de tratament pe o perioadă mediană de 6,7 ani de urmărire (116 față de 117 evenimente; HR 97,6%-98, 97,6%). Aspirina nu a redus riscul de deces prin CHD sau accident vascular cerebral (HR 1,23, 95% CI 0,79-1,93). Sângerarea gastrointestinală a fost rară, iar incidența sa nu a diferit între grupuri. [14]

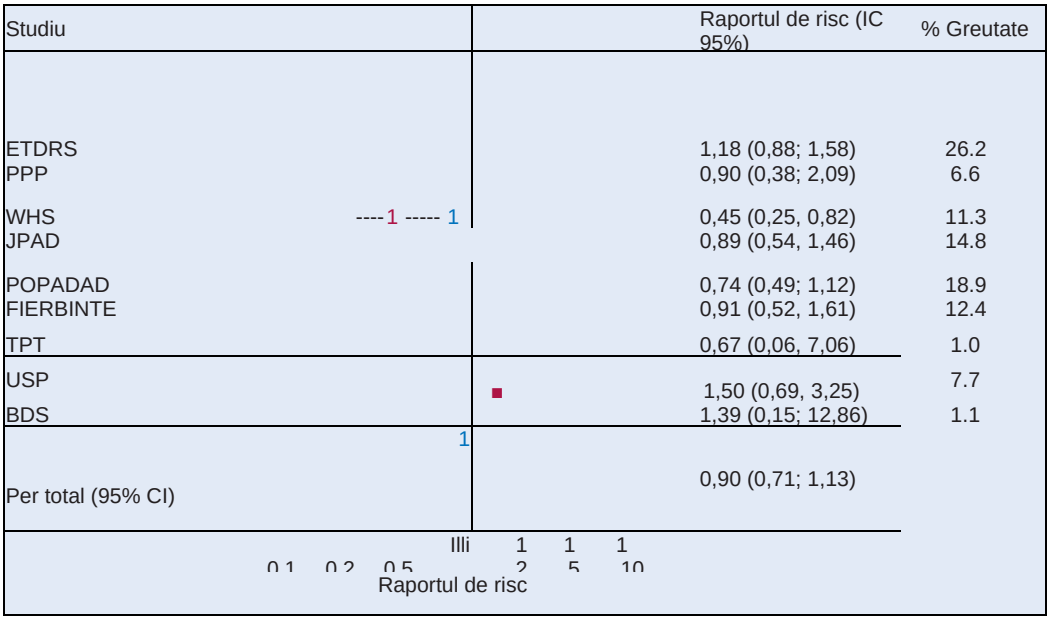
În lumina acestor date contradictorii, utilizarea aspirinei în - prevenția primară continuă să fie un subiect de dezbatere. În special , orice semnal care sugerează eficacitatea trebuie cântărit în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului. Într-o cohortă mare de indivizi din Italia, utilizarea aspirinei a fost asociată cu o incidență relativ crescută cu 55% a sângerărilor majore pe o perioadă mediană de 5,7 ani în întreaga cohortă, în comparație cu pacienții care nu iau aspirină. [15] Riscul de sângerare a fost crescut la persoanele cu vârsta peste 70 de ani, la cei cu un risc mai mare de boală gastro-intestinală și la utilizarea concomitentă de AINS. Indiferent de utilizarea aspirinei, s-a

III

observat că pacienții cu DZ au o incidență cu 36% mai mare a episoadelor hemoragice majore, inclusiv un risc crescut de sângerare gastrointestinală și intracraniană, în comparație cu pacienții fără diabet. [15] De interes, utilizarea aspirinei nu pare să fie



O



fi asociată cu un risc crescut de sângerare la pacienții diabetici. Cu toate acestea, rămâne necunoscut dacă absența unui semnal de sângerare cu aspirina la pacienții diabetici ar putea fi explicată printr-un răspuns farmacodinamic diminuat la aspirina la pacienții diabetici cu biologie trombocitară anormală sau atribuită altor factori.

Pe baza dovezilor de până acum, Asociația Americană de Diabet (ADA) și-a actualizat recomandările în 2010 pentru a lua în considerare terapia cu doze mici de aspirină (75 până la 162 mg/zi) în prevenirea primară la persoanele cu diabet (bărbați peste 50 de ani, femei peste 60 de ani) cu risc CV crescut (risc de 10 ani cu cel puțin 110%).

unul sau mai mulți factori de risc CV majori, inclusiv istoric familial de boală CV, hipertensiune arterială, albuminurie, dislipidemie sau consum curent de tutun (Tabelul 16-1). [16] În 2010, un grup de experți care includea reprezentanți ai ADA, Fundația American College of Cardiology (ACCF) și Ameri can Heart Association (AHA) a emis recomandări similare , care includeau utilizarea aspirinei (75 până la 162 mg/zi) la indivizi (bărbați peste 50 de ani, femei peste 60 de ani) cu risc crescut CV și cu factori de risc CV > 10 ani , care au fost stabiliți cu risc CV > 10 ani. se crede că prezintă un risc crescut de sângerare. [12] Ei au remarcat, de asemenea, că aspirina în doză mică (75-162 mg/zi) ar putea fi luată în considerare pentru cei cu

TABLE 16-1 Summary of Recommendations Regarding the Use of Aspirin in Primary Prevention in Diabetic Individuals

ORGANIZATION	YEAR	RECOMMENDATION
American Diabetes Association[16]		
	2014	Consider aspirin therapy (75-162 mg/day) as a primary prevention strategy in those with type 1 or type 2 DM at increased CV risk (10-year risk >10%). This includes most men older than 50 years or women older than 60 years who have at least one additional major risk factor (family history of CVD, hypertension, smoking, dyslipidemia, or albuminuria). (Level of evidence: C) There is not sufficient evidence to recommend aspirin for primary prevention in lower-risk individuals, such as men younger than 50 years or women younger than 60 years without other major risk factors. In patients in these age groups with multiple other risk factors, clinical judgment is required. (C)
ADA, American Heart Association (AHA), American College of Cardiology Foundation (ACCF)[12]		
	2010	Low-dose (75-162 mg/day) aspirin use for prevention is reasonable for adults with DM and no previous history of vascular disease who are at increased CVD risk (10-year risk of CVD events >10%) and who are not at increased risk for bleeding (based on a history of previous GI bleeding or peptic ulcer disease or concurrent use of other medications that increase bleeding risk, such as NSAIDS or warfarin). Adults with diabetes who are at increased CVD risk include most men over age 50 years and women over age 60 years who have one or more of the following additional major risk factors: smoking, hypertension, dyslipidemia, family history of premature CVD, and albuminuria. (ACCF/AHA Class IIa, level of evidence B; ADA level of evidence C) Aspirin should not be recommended for CVD prevention for adults with DM at low CVD risk (men younger than 50 years and women younger than 60 years with no major additional CVD risk factors; 10-year CVD risk under 5%) because the potential adverse effects from bleeding offset the potential benefits. (ACCF/AHA Class III, level of evidence C; ADA level of evidence C) Low-dose (75-162 mg/day) aspirin use for prevention might be considered for those with DM at intermediate CVD risk (younger patients with one or more risk factors, or older patients with no risk factors, or patients with 10-year CVD risk of 5%-10%) until further research is available. (ACCF/AHA Class IIb, level of evidence C; ADA level of evidence E)
U.S. Preventive Services Task Force[17,18]		
	2009	In men aged 45-79 years, encourage aspirin use when potential CVD benefit (MIs prevented) outweighs the potential harm of GI hemorrhage (irrespective of whether the individual has DM). In women aged 55-79 years, encourage aspirin use when potential CVD benefit (ischemic strokes prevented) outweighs the potential harm of gastrointestinal hemorrhage (irrespective of whether the individual has DM). Do not encourage aspirin use for MI prevention in men younger than 45 years or for stroke prevention in women younger than 55 years (irrespective of whether the individual has DM). There is insufficient evidence to recommend the use of aspirin for primary prevention in individuals aged 80 years or older.
European Society of Cardiology[19]	2012	Antiplatelet therapy with aspirin is not recommended for people with DM who do not have clinical evidence of atherosclerotic disease. (Level of evidence A)

CVD = Cardiovascular disease; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

DZ cu risc intermediar de BCV (pacienți mai tineri cu unul sau mai mulți factori de risc sau pacienți mai în vârstă fără factori de risc sau pacienți cu risc de BCV la 10 ani de 5% până la 10%). [12] Aspirina nu este recomandată la pacienții diabetici cu vârsta sub 21 de ani din cauza riscului de apariție a sindromului Reye, iar rolul aspirinei la pacienții diabetici sub 30 de ani rămâne în mare parte netestat. Grupul operativ al Serviciilor Preventive din SUA a recomandat utilizarea aspirinei la bărbații cu vârsta cuprinsă între 45 și 79 de ani și la femei între 55 și 79 de ani, dar nu și-a diferențiat recomandările privind prezența sau absența DZ. [17] , [18] În schimb, ghidurile Societății Europene de Cardiologie pentru prevenirea CV nu recomandă aspirina pentru prevenirea primară, indiferent de riscul inițial, inclusiv la pacienții cu DZ (vezi Tabelul 16-1). [19]

Deoarece studiile până în prezent au dat rezultate neconcludente, beneficiul clinic net al aspirinei în prevenirea primară a evenimentelor CV la pacienții diabetici rămâne un domeniu de investigare în curs de desfășurare (Tabelul 16-2). Studiul Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D, ISRCTN48110081) este un studiu deschis care randomizează indivizii cu DZ de tip 1 sau tip 2 și fără dovezi clinice de boală vasculară la aspirină cu statină sau statină în monoterapie pentru a evalua dacă aspirina va reduce primul eveniment CV. În mod similar, ASCEND în curs Studiul (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) (clinicaltrials.gov NCT00135226) randomizează pacienții cu DZ și fără boală arterială ocluzivă cunoscută la 100 mg de aspirină pe zi față de placebo și/sau suplimentarea cu 1 g de acizi grași omega-3 pe zi sau placebo.

Aspirina în prevenirea secundară

Deși rolul aspirinei în prevenția primară continuă să fie investigat, utilizarea aspirinei în prevenția secundară stabilă și instabilă este bine stabilită. În timp ce studiile mai mici au fost sugestive, primul studiu randomizat care a demonstrat definitiv eficacitatea aspirinei la pacienții cu IM acut a fost cel de-al doilea studiu internațional de supraviețuire a infarctului (ISIS-2), care a demonstrat o reducere cu 23% a șanselor de deces vascular cu aspirina la 5 săptămâni în comparație cu placebo. [20] De atunci, studiile ulterioare au demonstrat un beneficiu constant pentru aspirina în spectrul sindromului coronarian acut (SCA) (vezi și capitolul 21). [1]

Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) a combinat date din 287 de studii de prevenire secundară cu agenți antiplachetari orali, în principal aspirina, și a inclus un total de 212.000 de persoane cu boală vasculară acută, boală vasculară stabilită sau factori de risc pentru boli vasculare. [21]

TABLE 16-2 Ongoing Trials of Aspirin for Primary Prevention in Individuals with Type 1 or Type 2 DM

TRIAL NAME	DESIGN	POPULATION	INTERVENTION	OUTCOME
Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D; ISRCTN48110081)	Open label, randomized, parallel group	Approximately 5170 patients; type 1 or type 2 DM without clinical evidence of vascular disease and with an indication for statin therapy	Aspirin (100 mg/day) plus simvastatin versus simvastatin alone	CV death, MI, stroke, or CV hospitalization
A Study of Cardiovascular Events in Diabetes trial (ASCEND; clinicaltrials.gov NCT00135226)	Double-blind, 2 x 2 factorial randomized design	Approximately 15,480 patients; type 1 or type 2 DM, older than 40 years, and without known history of vascular disease	Aspirin (100 mg/day) versus placebo (2 x 2: 1 g/day omega-3 ethyl esters versus placebo)	Vascular death, MI, or stroke (excluding cerebral hemorrhage)

În general, la pacienții cu boală CV stabilită, terapia antiplachetă a redus șansele de evenimente CV recurente cu 22% și șansele de accident vascular cerebral nefatal cu 25%. Deși persoanele cu DZ au avut o rată absolută mai mare a evenimentelor decât pacienții fără diabet, beneficiul relativ al terapiei antiplachetare față de reducerea evenimentelor vasculare a fost consecvent între grupurile de pacienți. Pentru fiecare 1000 de pacienți diabetici tratați cu aspirină, s-a estimat că 42 de evenimente vasculare ar putea fi prevenite prin utilizarea terapiei antiplachetare. [21]

De notat, s-a observat în analiza ATC că dozele mai mici de aspirină (75 până la 150 mg/zi) păreau a fi la fel de eficiente ca dozele mari de aspirină (> 150 mg/zi). În plus, utilizarea de doze mai mici de aspirină a fost asociată cu un risc redus de complicații hemoragice în comparație cu doze mai mari. Dovezile care susțin utilizarea dozelor mai mici de aspirină au fost susținute și de o analiză observațională a studiului Clopidogrel pentru Risc Aterotrombotic Înalt și Stabilizare, Management și Evitare Ischemică (CHA RISMA), care a demonstrat că dozele de aspirină care depășesc 100 mg pe zi nu au fost asociate cu o eficacitate crescută în comparație cu pacienții cu doze CV mai mici sau cu factori de risc CV mai mici. [22] Mai mult, a existat o tendință nefavorabilă către un risc mai mare de deces CV, IM sau accident vascular cerebral (HR ajustat 1,16, IC 95% 0,93-1,14) și risc crescut de sângerare severă sau care pune viața în pericol (HR ajustat 1,30, IC 95% 0,83-2,004 mg, atunci când a fost combinat cu doze zilnice de 0,83-2,004 mg) clopidogrel. Mai recent, problema dozei optime de aspirină a fost abordată direct într-un studiu clinic randomizat cu doze mici (doză de încărcare de 325 mg, 75 până la 100 mg pe zi) față de aspirina cu doză mai mare (doză de încărcare de 325 mg, 300 până la 325 mg pe zi) la pacienții cu SCA. [23] Utilizarea dozei mai mari de aspirină nu a redus riscul de deces CV, IM sau accident vascular cerebral (HR 0,97, 95% CI 0,86-1,09) în comparație cu dozele mici de aspirina după 30 de zile, dar a crescut riscul de sângerare minoră cu 13% (HR 1,13, 95% IC 1,04, 95% = 1,0,200, 1,200) . [23]

ADA recomandă în prezent utilizarea aspirinei în doză mică (75 până la 162 mg/zi) pentru prevenirea secundară a evenimentelor CV (inclusiv accident vascular cerebral) la toți pacienții diabetici fără contraindicație. Pe baza puterii datelor, utilizarea aspirinei în doză mică este acum susținută de ghidurile ACC/AHA la pacienții după SCA fără supradenivelare ST sau intervenție coronariană percutană (ICP) (vezi și capitolul 21). [24, 25]

P2Y12 ANTAGONISTI DE RECEPTOR

Deși evenimentele CV nu sunt întotdeauna mediate de trombocite, activarea și agregarea plăcii pot apărea în prezența aspirinei prin căi care nu au legătură cu TXA2 (vezi Fig. 16-1). Prin urmare, această nevoie nesatisfăcută a determinat dezvoltarea unor medicamente antiplachetare orale alternative care să fie utilizate în combinație cu sau ca înlocuitor pentru aspirina. Receptorii P2Y1 și P2Y12 de pe suprafața celulei trombocitelor joacă un rol în tandem în contribuția la activarea și agregarea trombocitelor prin căi dependente de adenozin difosfat (ADP). Receptorul P2Y1 este responsabil pentru o fază inițială slabă și tranzitorie a agregării trombocitelor, în timp ce căile de semnalizare ADP mediate de activarea receptorului P2Y12 $_{cuplat}$ Gi duc la agregarea trombocitară susținută și la stabilizarea agregatului plachetar. [26] Receptorul P2Y12 este ținta pentru mulți agenți antiplachetari consacrați și noi, inclusiv ticlopidină, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, elinogrel și cangrelor.

Ticlopidină

Ticlopidina a fost prima tienopiridină care a fost aprobată pentru uz clinic, în 1991. Este o tienopiridină de prima generație care blochează ireversibil receptorul ADP P2Y12 și, prin urmare, previne activarea trombocitelor și agregarea mediată de căile de semnalizare ADP. [27] Atunci când este combinată cu aspirină, s-a demonstrat că ticlopidina reduce riscul de evenimente CV la pacienții supuși stentului coronarian în comparație cu aspirina în monoterapie sau aspirina cu warfarină. [27] Cu toate acestea, un profil de siguranță nefavorabil (inclusiv riscul de neutropenie) și un debut lent al acțiunii au condus la crearea clopidogrelului la scurt timp după aceea ca tienopiridină preferată în condiții adecvate.

Clopidogrel

În comparație cu ticlopidina, clopidogrelul s-a dovedit a avea o eficacitate similară, în plus față de siguranță și tolerabilitate îmbunătățite [27] și efecte farmacodinamice mai rapide după o doză de încărcare. [28] Într-o meta-analiză care a combinat date de la 13.995 de pacienți din studiile randomizate și registrele de ticlopidină versus clopidogrel, utilizarea clopidogrelului a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității și a evenimentelor ischemice recurente în comparație cu ticlopidină și a avut mai puține efecte secundare. [29] Eficacitatea clopidogrelului monoterapie (75 mg/zi) față de aspirina (325 mg/zi) în prevenția secundară a fost evaluată în studiul Clopidogrel versus Aspirina la Pacienții cu Risc de Evenimente Ischemice (CAPRIE). [30] Studiul CAPRIE a comparat clopidogrelul (75 mg/zi) cu aspirin (325 mg/zi) la 19.185 de pacienți cu boală aterosclerotică stabilită, inclusiv IM recent, accident vascular cerebral recent sau PAD simptomatică. În general, monoterapia cu clopidogrel a redus semnificativ riscul de deces vascular, IM sau accident vascular cerebral ischemic cu 8,7% în comparație cu aspirina în monoterapie (P = 0,043) și a redus riscul de sângerare gastrointestinală (P = 0,05). [30] S-a observat că pacienții cu DZ din studiu (n = 3866) au o rată de evenimente de aproximativ trei ori mai mare în comparație cu omologii lor nondiabetici. [31] În general, reducerea riscului

III

relativ (RRR) de clopidogrel față de aspirina pentru reducerea

evenimentele vasculare au fost similare statistic la pacienții diabetici și non-diabetici (12,5% față de 6,1%, respectiv, *P* pentru interacțiune = 0,36). [31] Cu toate acestea, din cauza ratei absolute mai ridicate a evenimentelor la pacienții diabetici și a tendinței către un RRR mai mare, clopidogrelul a conferit un beneficiu absolut mai mare la pacienții diabetici. În acest scop, numărul de evenimente (deces vascular, IM, accident vascular cerebral, reinterne cu ischemie, sângerare) prevenite la 1000 de pacienți pe an a fost de 21 la pacienții diabetici față de 9 la pacienții nediabetici tratați cu clopi dogrel în comparație cu aspirină. Beneficiul absolut al clopidogrelului sa îmbunătățit în continuare la 38 de evenimente prevenite la 1000 de pacienți pe an la pacienții tratați cu insulină cu diabet tratați cu clopidogrel în comparație cu aspirină (Fig. 16-3). [31] În urma publicării constatărilor CAPRIE , ADA a emis recomandări ca clopidogrelul să fie utilizat ca monoterapie la pacienții diabetici cu risc foarte mare și ca alternativă la aspirina la pacienții cu intoleranță. [32]

Deși indivizii cu DZ au o reactivitate mai mare a trombocitelor , studiile randomizate nu au putut demonstra un beneficiu relativ mai mare pentru clopidogrel la pacienții diabetici comparativ cu cei nediabetici. Studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recidivante (CURE) a înrolat 12 562 de pacienți cu SCA fără supradenivelare de ST și i-a randomizat la clopidogrel față de placebo pe un fundal de aspirină timp de până la 1 an. [33] După o medie de 9 luni, clopidogrelul a redus riscul de deces vascular, IM sau accident vascular cerebral cu 20% comparativ cu placebo (HR 0,80, 95% CI 0,72-0,90). Acest beneficiu clinic a fost asociat cu o creștere cu 38% a riscului de sângerare majoră (3,7% față de 2,7%, $P < 0,001$), dar nicio creștere a riscului de sângerare fatală. [33] Beneficiul clopidogrelului a apărut devreme, dar s-a menținut peste 30 de zile (HR 0,82; 95% CI 0,70-0,95). În concordanță cu studiile anterioare, s-a observat că pacienții diabetici din studiu (n = 2840) au o rată de aproape două ori mai mare de evenimente CV (14,2% față de 7,9%) în comparație cu omologii lor nondiabetici, tradusându-se astfel într-un beneficiu absolut mai mare de la clopidogrel. Cu toate acestea, beneficiul relativ al clopidogrelului a fost foarte asemănător la pacienții diabetici și nediabetici, cu un RRR de aproximativ 17% la populația totală. [33]

Mai recent, eficacitatea clinică a clopidogrelului a fost evaluată într-o analiză nerandomizată a unui număr mare la nivel național.
Registrul danez al pacienților care au supraviețuit la 30 de zile după un IM. [34] După ajustarea multivariabilă și potrivirea scorului de propensiune , clopidogrelul a fost asociat cu o reducere mai mică a mortalității de toate cauzele (HR ajustat 0,89, IC 95% 0,79-1,00 față de 0,75, IC 95% 0,70-0,80, interacțiunea $P = 0,001$, 0,8 HR ajustat, mortalitate ajustată (0,8) 1,06 versus 0,77, IC 95% 0,72-0,83, interacțiunea $P = 0,01$) la pacienții cu DZ, comparativ cu cei care nu aveau diabet. Clopidogrelul a fost asociat doar cu o diferență marginală în riscul de deces sau reinfarct în oricare dintre grupurile de pacienți (0,91, 0,87-0,96 față de 1,00, 0,91-1,10, interacțiunea P = 0,08). [34] Cu toate acestea, această asociere diferențială pentru clopidogrel între pacienții diabetici și non-diabetici nu a fost observată la pacienții supuși PCI și nu a fost observată nicio asociere diferențială între grupurile de pacienți în ceea ce privește eficacitatea aspirinei. [35] Limitările acestei analize au inclus faptul că utilizarea clopidogrelului nu a fost randomizată și, prin urmare, există riscul de confuzie, în ciuda faptului că s-au făcut ajustări pentru factorii de confuzie cunoscuți. În sprijinul acestei ipoteze, clopidogrelul pare să aibă o asociere mai mare cu riscul redus de deces în comparație cu riscul de reinfarct, o constatare nesusținută de studiile existente. [35]

În ciuda limitărilor unei analize nerandomizate , există date mecaniciste care susțin ipoteza că clopidogrelul ar putea avea eficacitate redusă la pacienții diabetici. Studiile farmacodinamice au demonstrat că aproape două treimi dintre pacienții diabetici au un răspuns inadecvat la clopidogrel. [36] Mai mult decât atât, agregarea trombocitelor la terapia dual antiplachetă este și mai mult sporită la pacienții diabetici tratați cu insulină, în comparație cu cei care nu necesită terapie cu insulină (Fig. 16-4). [37] Ultima constatare se explică probabil prin faptul că insulina inhibă agregarea trombocitelor prin suprimarea căii P2Y12. Deoarece pacienții diabetici au o pierdere a răspunsului la insulină, există o reglare ulterioară a căii P2Y12 , ceea ce duce la o reactivitate plachetară crescută și un răspuns diminuat la agenții antiplachetari.

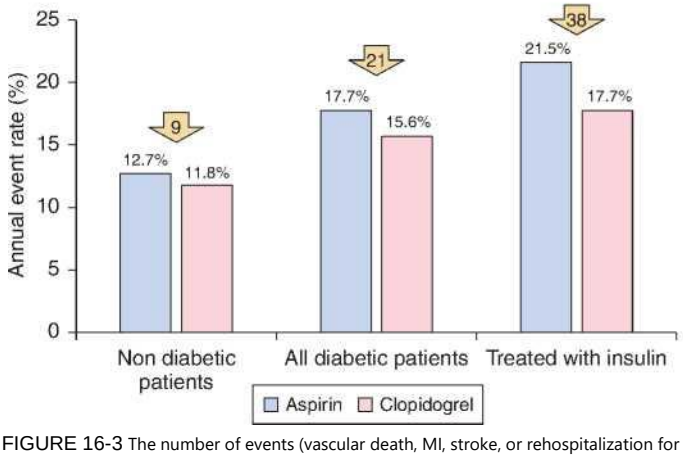


FIGURE 16-3 The number of events (vascular death, MI, stroke, or rehospitalization for ischemia or bleeding) prevented per 1000 patients per year treated with clopidogrel instead of aspirin in nondiabetic patients, all diabetic patients, and diabetic patients treated with insulin in the CAPRIE trial. *(Modified from Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al: Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus,* Am J Cardiol *90:625-628, 2002.)*

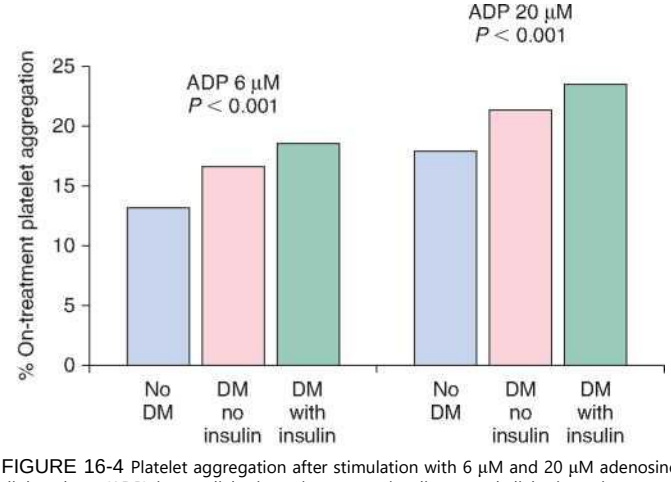


FIGURE 16-4 Platelet aggregation after stimulation with 6 μM and 20 μM adenosine diphosphate (ADP) in nondiabetic patients, non–insulin-treated diabetic patients, and insulin-dependent diabetic patients. on stable doses of dual antiplatelet therapy. *(Modified from Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment,* J Am Coll Cardiol *48:298-304, 2006.)*

obiectivul principal la pacienții diabetici, comparativ cu 20% în

Mai multe studii au examinat beneficiul clopidogrelului și

III

momentul optim al administrării dozei de încărcare la pacienții supuși ICP. Deoarece clopidogrelul este un promedicament, sunt necesare aproximativ 6 ore pentru a atinge starea de echilibru

concentrații după o doză de încărcare de 300 mg. Substudiul PCI-CURE a examinat rezultatele pentru acei pacienți înscriși în studiul CURE cărora li s-a efectuat PCI (vezi și Capitolul 21). [38] Studiul CURE a înrolat 12.562 de pacienți cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de ST (SCA-NSTE) și i-a randomizat la clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg, 75 mg pe zi) față de placebo pe un fundal de aspirină. Acei pacienți care au fost tratați în prealabil cu clopidogrel înainte de PCI și care au continuat clopidogrel timp de până la 1 an au avut un risc cu 31% mai mic de deces CV sau IM, comparativ cu pacienții care nu au fost tratați în prealabil și care au fost tratați doar 4 săptămâni după PCI. Deși numeric mai mic ca amploare , acest beneficiu a fost comparabil la pacienții diabetici la care clopidogrelul a redus riscul de deces CV sau IM cu 23% comparativ cu placebo după PCI. [38]

Beneficii similare timpurii și pe termen lung cu clopidogrel au fost demonstrate în studiul Clopidogrel pentru reducerea evenimentelor în timpul observării (CREDO), în care pacienții au fost randomizați la o doză de încărcare de clopidogrel cu 3 până la 24 de ore înainte de PCI și apoi la continuarea terapiei de întreținere cu clopidogrel după prima lună după procedură, în comparație cu pacienții care nu au fost tratați cu o doză de încărcare. clopidogrel pentru numai 28 de zile după PCI. [39] În general, pacienții randomizați la tratament precoce și susținut cu clopidogrel au avut o reducere cu 26,9% a riscului de deces, IM sau accident vascular cerebral. Este important de remarcat faptul că pare să existe un beneficiu continuu pentru tratamentul pe termen lung cu clopidogrel pe toată perioada de tratament de 1 an. [39] După cum s-a observat în subgrupul diabetic al substudiului PCI-CURE , beneficiul relativ al clopidogrelului la pacienții diabetici a fost comparabil, dar numeric mai mic, decât cel observat la pacienții nediabetici (11,2% RRR, 95% CI 46,2% până la — 46,8 față de 32,8% RRR, 95,6%-65,6% RRR, 95,6%-6%) [39]

Dozele de încărcare mai mare (600 mg) și de întreținere (150 mg pe zi timp de 6 zile) de clopidogrel au fost comparate cu dozele standard de clopidogrel la pacienții după SCA în Clopi dogrel și Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events - Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (De asemenea, Capitolul ASIS7)). [23] Deși doza dublă nu a redus riscul de evenimente CV de 30 de zile în populația globală de studiu (HR 0,94, 95% IC 0,83-1,06), regimul cu doze mai mari a fost asociat cu un risc redus de deces CV, IM sau accident vascular cerebral (HR 0,86, 95% IC 0,74-0,99 la pacienții cu cohorta de PCI). Cu toate acestea, doza mai mare de clopidogrel a crescut, de asemenea, riscul de sângerare majoră cu 42% (HR 1,42, 95% CI 1,09-1,83). Nu a existat nicio dovadă de eterogenitate în funcție de statutul DM pentru obiectivul principal de eficacitate (P pentru interacțiune = 0,32). [23]

Utilizarea terapiei antiplachetare duale în prevenirea secundară stabilă și prevenția primară cu risc ridicat a fost evaluată în studiul CHARISMA. [40] În general, clopidogrelul nu a redus riscul de evenimente CV în comparație cu placebo și nu a existat nicio dovadă de interacțiune în funcție de starea DZ. Într-o analiză post-hoc, subgrupul de pacienți cu infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral ischemic sau PAD simptomatică a prezentat un RRR de 17% cu terapie antiplachetă dublă. [41] În contrast, nu a existat un beneficiu clar și un risc crescut de sângerare la pacienții cu risc ridicat în absența bolii vasculare stabilite (Fig. 16-5). De remarcat, cohorta de prevenire primară a fost îmbogățită cu pacienți cu diabet zaharat pe baza criteriilor de intrare. Prin urmare, rezultatele studiului CHARISMA nu susțin utilizarea terapiei antiplachetare duale la pacienții diabetici pentru prevenirea

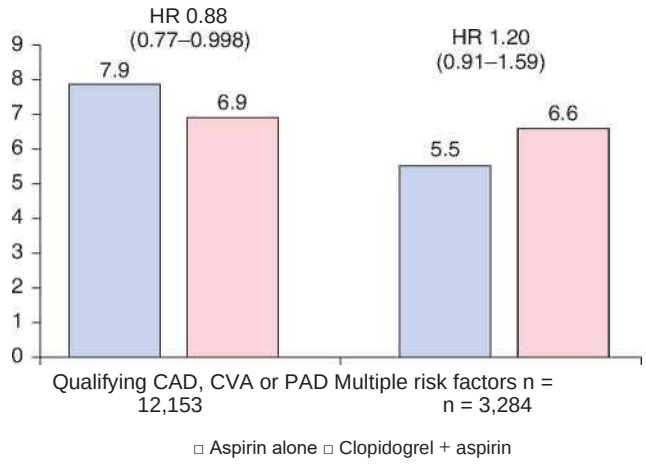


FIGURE 16-5 The relative effect (HR, 95% CI) of clopidogrel versus placebo in patients with symptomatic atherosclerotic disease or multiple risk factors in the CHARISMA trial. In subgroup analyses, clopidogrel reduced the risk of CV death, MI, or stroke in patients with symptomatic atherosclerotic disease, but not in patients who only had multiple risk factors in the absence of symptoms. The diabetic population was enriched in the latter group.[40] *(Modified from Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events,* N Engl J Med *354:1706-1717, 2006.)*

primară , dar studiile în curs pot demonstra un beneficiu pentru mai multe
terapie antiplachetă dual prelungită la pacienții cu boală vasculară stabilită.

Un alt domeniu de investigație în curs este durata optimă a terapiei antiplachetare duale după PCI (vezi și capitolul 17). Mai multe studii au demonstrat că există un risc crescut de rezultate adverse după întreruperea tratamentului cu clopidogrel. [42] Într-un studiu pe 749 de pacienți cu DZ care au fost supuși stentului, utilizarea terapiei antiplachetare duale mai prelungite a fost asociată cu un risc redus de deces sau IM la pacienții după plasarea stentului metalic (P = 0,01) și un risc redus de deces la pacienții cu un stent cu eluție de medicament (DES) (P = 0,03). [43] Cu toate acestea, multe dintre analizele de până acum au fost observaționale în proiectare și, prin urmare, este plauzibil ca rezultatele să fie explicate prin confuzie. În special, clopidogrelul este adesea întrerupt în contextul sângerării sau intervenției chirurgicale, ceea ce poate pune un pacient în mod independent la un risc crescut de evenimente CV.

Până în prezent, doar un număr mic de studii au abordat durata optimă a terapiei antiplachetare duale cu un design randomizat. Studiul Prolonging Dual Antiplacheter Treatment - after Grading Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) a randomizat 2013 pacienți care au suferit PCI la terapie dublă antiplachetă pentru o perioadă de 6 față de 24 de luni. [44] S-a observat că incidența decesului CV, a infarctului cerebral sau a accidentului vascular cerebral a fost similară în ambele brațe de tratament (10,1% față de 10,0%, *P* = 0,92), în timp ce incidența sângerării (Bleeding Academic Research Consortium [BARC] tip 2, 3 și 5) a fost mai mare pentru pacienții care au continuat cu dublă terapie antiplachetă față de 7,424% 3,5%, P < 0,001). Descoperiri similare au fost observate în două populații de studii care au fost compuse din 2701 de pacienți din Coreea care au fost randomizați să primească aspirină în monoterapie, comparativ cu terapia dual antiplachetă continuă la 12 luni după PCI. [45] Deși studiul a fost insuficient din cauza ratei scăzute a evenimentelor, terapia antiplachetă dublă mai prelungită nu a reușit să demonstreze niciun semnal către eficacitatea clinică. [45] Într-un al doilea studiu cu putere redusă pentru a evalua non-inferioritatea, a fost demonstrată o lipsă similară de eficacitate pentru terapia antiplachetă dublă dincolo de

6. luni la pacienții supuși plasării unui DES. [46] Eficacitatea și siguranța terapiei antiplachetare duble prelungite peste 12 luni sunt în prezent în curs de evaluare în cadrul studiului mai mare de terapie antiplachetă dublă (DAPT) (clinical-trials.gov NCT00977938). Studiul DAPT include pacienti dupa PCI si apoi randomizeaza acei pacienti care nu au nici un eveniment dupa 12 luni la inca 18 luni de tratament cu tienopiridina fata de placebo.

Variabilitatea răspunsului la clopidogrel

Există o variabilitate interindividuală semnificativă în răspunsul farmacodinamic la clopidogrel. [47] La rândul lor, pacienții diabetici cu un răspuns inadecvat la clopidogrel prezintă un risc crescut de evenimente CV. [48] Prevalența estimată a persoanelor cu un răspuns inadecvat la clopidogrel variază considerabil în funcție de definițiile aplicate, tipul de analiză, doza de clopidogrel și populația de pacienți. La pacienții supuși PCI electivă, s-a descris că aproximativ 31% dintre indivizi vor avea mai puțin de 10% inhibare a agregării plachetare (IPA) la 24 de ore, măsurată prin agregometrie cu transmisie luminoasă, după o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel. [49] Este important de remarcat că există dovezi că prevalența hiporesponderilor la clopidogrel este mai mare la pacienții cu DZ și este mai mare la pacienții care necesită terapie cu insulină (vezi Fig. 16-4). [37] În studiul Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS), persoanele cu DZ au avut o reactivitate plachetară inițială mai mare și s-a demonstrat că aproape două treimi dintre pacienții cu diabet au un răspuns inadecvat la clopidogrel. [36] Reactivitatea plachetară inițială mai mare și răspunsul redus la clopidogrel pot explica, prin urmare, în parte riscul persistent de evenimente CV care este observat la pacienții diabetici.

Rămâne necunoscut dacă cauzele genetice, celulare și clinice specifice pot contribui la prevalența mai mare a hiporesponderilor clopidogrel la pacienții diabetici. Indiferent - de starea DZ, mai multe studii au demonstrat că pacienții tratați cu clopidogrel cu cel puțin o copie a alelei *CYP2C19 cu funcție redusă* au un risc crescut de evenimente CV după ce au fost supuși PCI [50] ; totuși, genotipul pare să explice doar o mică parte din variabilitatea observată între pacienți. [51] La pacienții diabetici, în situația de exces de insulină, există dovezi care sugerează că trombocitele dezvoltă rezistență la insulină, ceea ce duce la reglarea în sus a receptorului P2Y12 [52] și reactivitate crescută a trombocitelor. [53] Factorii celulari suplimentari care pot contribui la atenuarea observată a răspunsului la pacienții diabetici includ modificări ale metabolismului calciului, [54] expunere crescută la ADP și refacere a trombocitelor accelerată. [55]

Deoarece pacienții cu DZ pot avea o reglare în sus a receptorului P2Y12, a existat interes în utilizarea unei doze mai mari de clopidogrel pentru a ajuta la depășirea rezistenței farmacodinamice. În studiul OPTIMUS, utilizarea zilnică a 150 mg clopi dogrel a dus la un IPA mai mare decât doza de 75 mg la pacienții diabetici cu răspuns farmacodinamic slab la clopidogrel. Cu toate acestea, în ciuda utilizării dozei de întreținere de 150 mg, o parte substanțială a pacienților diabetici a continuat să aibă o reactivitate trombocitară ridicată după tratament. Descoperiri similare au fost observate în măsurarea capacității de răspuns cu un test VerifyNow P2Y12 - Impactul asupra trombozei și siguranței (GRAVITAS) (vezi și Capitolul 17), [56] un studiu pe 2214 de pacienți cu reactivitate plachetară ridicată în timpul tratamentului cu clopidogrel după plasarea unui DES; Pacienții au fost randomizați la doză mare (doză de încărcare de 600 mg, apoi 150 mg pe zi) sau doză standard (75 mg pe zi) clopidogrel. Prevalența
s-a observat că reactivitatea trombocitară ridicată în timpul tratamentului a fost mai mare în rândul pacienților diabetici și, în consecință, aproape jumătate dintre pacienții cărora li s-a stabilit că au o reactivitate plachetară ridicată în timpul tratamentului au avut diabet. Deși dozele mai mari de clopidogrel au redus prevalența in vitro a hiporespondenților farmacodinamici la clopidogrel, clopido grel 150 mg pe zi nu a reușit să reducă riscul de evenimente CV în comparație cu doza standard la acești pacienți cu risc ridicat. Prin urmare, nu există date prospective care să susțină testarea de rutină a funcției trombocitelor în prezent.

Prasugrel

Prasugrel este o tienopiridină de a treia generație care se leagă ireversibil de receptorul P2Y12 pentru a inhiba activarea și agregarea trombocitelor. Deși metaboliții activi atât ai clopidogrelului, cât și ai prasugrelului au afinitate similară pentru receptorul P2Y12 in vitro, prasugrelul realizează IPA mai rapid și mai puternic decât clopidogrel. Se presupune că acest lucru se datorează căii sale mai eficiente de metabolizare și activare a medicamentelor. [57] Clopidogrel necesită două etape oxidative separate, dependente de CYP, pentru a-și forma metabolitul activ, iar cea mai mare parte a promedicamentului este metabolizată de esterazele care derivă medicamentul către o cale inactivă de capăt. În schimb, esterazele ajută la activarea promedicamentului prasugrel, iar prasugrelul este oxidat la metabolitul său activ într-o singură etapă dependentă de CYP. [58] După o doză de încărcare de 60 mg, prasugrelul s-a dovedit că inhibă semnificativ trombocitele în decurs de 30 de minute de la ingestie. [57] În schimb, o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel necesită aproximativ 6 ore pentru a atinge starea de echilibru, iar o doză de încărcare de 600 mg durează aproximativ 2 ore pentru a demonstra efectele antiplachetare relevante clinic. În plus față de potența sa sporită, prasugrelul demonstrează o variabilitate între pacienți redusă în comparație cu clopidogrel. [47]

Studiul de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice - vine prin optimizarea inhibării trombocitelor cu Prasugrel—Tromboliza în infarctul miocardic (TRITON-TIMI) 38 a înrolat 13.608 de pacienți cu SCA și supuși ICP la prasugrel (doză de încărcare de 60 mg pe zi, sau 300 mg de încărcare pe zi, 300 mg pe zi) doza, 75 mg pe zi) pe fond de aspirina (vezi si capitolul 21). [59] După o medie de 14,5 luni, prasugrelul a redus semnificativ riscul de deces CV, IM sau accident vascular cerebral cu 19% în comparație cu clopidogrel (HR 0,81, 95% CI 0,73-0,90). În plus, prasugrel a redus semnificativ riscul de IM (9,7% față de 7,4%, $P < 0,001$), revascularizarea urgentă a vasului țintă (3,7% față de 2,5%, $P < 0,001$) și tromboza stent (2,4% față de 1,1%, $P < 0,001$). [59] Beneficiul prasugrelului a apărut devreme, iar analizele de reper au demonstrat că beneficiul părea să persistă în timp. Deși incidența sângerării a fost scăzută, prasugrel a crescut semnificativ riscul de sângerare majoră TIMI legată de intervenția chirurgicală de bypass arterial (CABG) non-coronarian cu 32%, inclusiv o creștere semnificativă a riscului de sângerare care pune viața în pericol și letal. [60] Analizele post-hoc ulterioare au demonstrat că pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau AIT nu par să beneficieze de prasugrel și pot suferi daune din cauza terapiei antiplachetare mai puternice. În plus, nu a fost observat un beneficiu clinic net la pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani sau cu o greutate mai mică de 60 de kilograme.

De interes, echilibrul dintre eficacitate și siguranță pentru prasugrel în comparație cu clopidogrel a părut cel mai favorabil la pacienții diabetici înrolați în studiul TRITON-TIMI 38 cu DZ. [61] Din cei 3146 de pacienți cu DZ, prasugrel

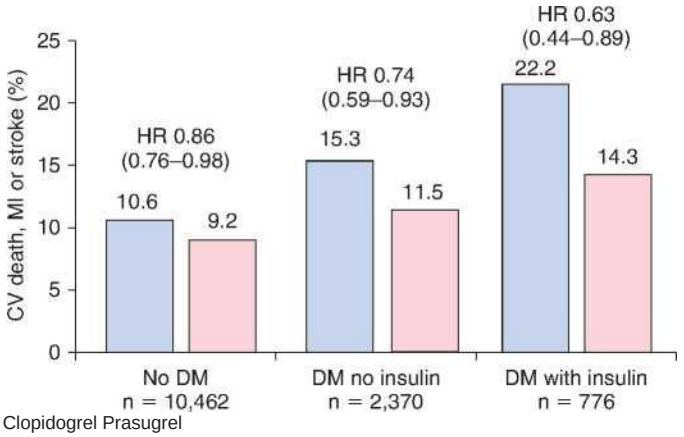


FIGURA 16-6 Evenimente clinice și beneficiu relativ (HR, 95% CI) al prasugrelului versus clopidogrel pentru pacienții fără DZ, pacienții diabetici netratați cu insulină și pacienții diabetici tratați cu insulină din studiul TRITON-TIMI 38. Beneficiul relativ al prasugrelului față de clopidogrel a părut a fi îmbunătățit la pacienții diabetici și s-au observat beneficii suplimentare la acei pacienți care necesită terapie cu insulină. [61] *(Modificat din Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al: beneficiu clinic mai mare al terapiei antiplachetare orale mai intensive cu prasugrel la pacienții cu diabet zaharat în studiul pentru a evalua îmbunătățirea rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel - Tromboliza în infarctul miocardic,* infarct miocardic *118:1626-1636, 2008.)*

a redus semnificativ riscul de deces CV, IM sau accident vascular cerebral cu 30% (HR 0,70, 95% CI 0,58-0,85, *P* < 0,001, *P* interacțiune = 0,09) și acest beneficiu a fost crescut în continuare la 37% la pacienții tratați cu insulină (HR 0,63, 945% IC . [61] Prasugrel a redus riscul de IM cu 40% la pacienții diabetici (HR 0,60, 95% IC 0,48-0,76), spre deosebire de 18% la pacienții nediabetici (HR 0,82, 95% IC 0,72-0,95, interacțiunea *P* = 0,02). De asemenea, prasugrelul a redus riscul de tromboză a stentului în cohorta globală de diabetici (3,6% față de 2,0%, HR 0,52, 95% CI 0,33-0,84), iar acest beneficiu a fost sporit și mai mult la pacienții diabetici care au nevoie de insulină (5,7% față de 1,8%, HR 1,0,72-7%). Deși pacienții diabetici au avut o rată absolută mai mare de sângerare, prasugrelul nu pare să crească substanțial riscul de sângerare majoră în comparație cu clopidogrel în acest grup de pacienți cu risc ridicat (2,6% față de 2,5%, HR 1,06, 95% CI 0,66-1,69). Din cauza ratei mai mari de evenimente și a beneficiului mai mare al prasugrelului la pacienții tratați cu insulină, reducerea riscului absolut de evenimente CV cu prasugrel a fost de 8%, ceea ce indică faptul că doar 13 pacienți diabetici tratați cu insulină ar trebui tratați pentru a preveni un eveniment ischemic, în contrast cu un număr necesar de tratat de 26 pentru pacienții cu DZ care nu sunt tratați cu insulină. Observațiile din subgrupul diabetic al studiului TRITON-TIMI 38 susțin, prin urmare, ipoteza că gradul atins de reactivitate a trombocitelor este un predictor important al rezultatului. Deoarece persoanele cu DZ au o reactivitate plachetară inițială mai mare și un răspuns farmacodinamic redus la clopidogrel, este plauzibil ca pacienții diabetici să obțină beneficii sporite din această terapie antiplachetă mai puternică, care este capabilă să atingă niveluri mai scăzute de reactivitate plachetară în timpul tratamentului.

Studiul Prasugrel în comparație cu Clopidogrel pentru inhibarea activării și agregării trombocitelor—Tromboliza în infarctul miocardic 44 (PRINCIPIU-TIMI 44) a fost un studiu în două faze pe 201 de pacienți supuși ICP care a comparat - răspunsul farmacodinamic la prasugrel cu o doză mai mare de 1 mg pe zi (60 doze zilnice). clopidogrel (doză de încărcare 600 mg, 150 mg pe zi). [57] Prasugrel a obținut IPA mai mare în comparație cu doze mai mari de clopidogrel în
atât faza de doză de încărcare, cât și faza de doză de întreținere. Rata pacienților care au fost hiposensibili la clopidogrel (IPA < 20% ca răspuns la 20 ^ M ADP) a fost mai mare la pacienții diabetici decât la pacienții nediabetici la toate momentele. În - schimb, nu s-au observat hiporesponderi la pacienții tratați cu prasugrel la 6 ore, indiferent de starea diabetului. [57] Au fost observate constatări consistente în studiul OPTIMUS-3, care a înrolat exclusiv pacienți cu DZ. [62] În OPTIMUS-3, indivizii cu DZ și boală coronariană (CAD) au fost randomizați să primească prasugrel (doză de încărcare de 60 mg, 10 mg pe zi) sau clopidogrel (doză de încărcare de 600 mg, 150 mg pe zi) pe parcursul a două perioade de tratament de 1 săptămână, separate de o spălare de 2 săptămâni. Prasugrel a obținut o mai mare inhibare a trombocitelor decât clopidogrelul în doză mare la 4 ore după o doză de încărcare. Această diferență a fost menținută pe toată durata dozei de încărcare și a fazei de întreținere (de la 1 oră la 7 zile, *P* < 0,001). Prasugrel a redus numărul de pacienți diabetici cu un răspuns inadecvat la terapia cu tienopiridină, comparativ cu dozele mari de clopidogrel. [62]

După publicarea rezultatelor studiului TRITON-TIMI 38, studiul Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strat egy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) a comparat eficacitatea pe termen lung a prasugrelului (10 mg pe zi) versus clopidogrel la pacienții tratați cu ACS fără coronarologie (75 mg pe zi)3 revascularizare (vezi și capitolul 21). [63] O doză mai mică de prasugrel (5 mg pe zi) a fost utilizată la pacienții care cântăreau mai puțin de 60 kg sau aveau vârsta mai mare de 75 de ani. Analiza primară a fost limitată la pacienții cu vârsta sub 75 de ani. În acest grup de pacienți, prasugrel nu a redus semnificativ riscul de deces CV, IM sau accident vascular cerebral în comparație cu clopidogrel (HR 0,91, 95% CI 0,79 1,05). Constatările au fost consecvente în subgrupul de 2811 de pacienți cu DZ (HR 0,90, IC 95% 0,73-1,09, interacțiunea P = 0,71). Analiza prespecificată a primelor evenimente ischemice sau recurente (toate componentele obiectivului primar) a sugerat un risc mai scăzut pentru prasugrel în rândul pacienților cu vârsta sub 75 de ani (HR 0,85; IC 95% 0,72 până la 1,00; *P* = 0,04). Ratele de sângerare severă și intracraniană au fost similare în cele două grupuri în toate grupele de vârstă. [63] Prin urmare, rezultatele studiului TRILOGY ACS nu susțin utilizarea prasugrel la pacienții care sunt gestionați fără revascularizare coronariană.

Actualizarea focalizată din 2012 a Ghidurilor ACCF/AHA pentru managementul pacienților cu SCA fără supradenivelare de ST oferă o recomandare de clasa I pentru utilizarea clopido grel, prasugrel sau ticagrelor (vezi mai târziu) pe fondul aspirinei la pacienții cu angină instabilă (UA) sau non-ST-segment care nu suferă de infarct miocardic sub STEMI, care nu prezintă infarct miocardic sub STEMI, fără distincție. recomandări cu privire la medicamentul de elecție pe baza statutului de DZ (vezi și Capitolul 21). [24] Dacă se utilizează prasugrel, acesta trebuie administrat prompt și nu mai târziu de 1 oră după PCI, odată ce anatomia coronară este definită și s-a luat decizia de a continua cu PCI (vezi și capitolele 17). și 22). Pe baza constatărilor din TRITON-TIMI 38, prasugrelul nu trebuie administrat la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (AIT). La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, utilizarea prasugrelului nu este, în general, recomandată, dar poate fi luată în considerare la pacienții cu risc ridicat, cum ar fi cei cu DZ. O doză mai mică de 5 mg pe zi poate fi considerată la pacienții cu vârsta peste 75 de ani sau care cântăresc mai puțin de 60 kg. Prasugrel trebuie continuat timp de cel puțin 12 luni la pacienții cu SCA cărora li se efectuează PCI. Întreruperea anterioară a

un inhibitor al receptorului P2Y12 poate fi luat în considerare la pacienții la care morbiditatea anticipată din sângerare depășește beneficiile sale.

Ticagrelor

Ticagrelor este primul antagonist oral al receptorului P2Y12 care se leagă reversibil. [64] Este o nontienopiridină și nu necesită metabolism pentru a-și forma metabolitul activ. S-a demonstrat că se leagă de receptorul P2Y12 cu un mecanism de legare necompetitiv față de ADP. Similar cu prasugrel, ticagrelor demonstrează un debut rapid al acțiunii și o variabilitate inter-pacientă scăzută în comparație cu clopidogrel. Datorită timpului de înjumătățire prin eliminare de 7 ore și a caracteristicilor sale reversibile de legare, se administrează de două ori pe zi. Cu toate acestea, s-a demonstrat că efectele sale antiplachetare se extind până la aproximativ 120 de ore. [64] Deși este mai puternic decât clopidogrel , capacitatea sa de a inhiba agregarea plachetară este aproximativ echivalentă cu cea a clopidogrelului la 24 de ore după întreruperea medicamentului, datorită cineticii sale mai rapide de compensare. Prin urmare, este mai puțin probabil ca ticagrelor să crească riscul de sângerare decât clopidogrelul la pacienții care necesită intervenții chirurgicale la 48 până la 120 de ore după ultima doză. [64]

Studiul Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) a evaluat siguranța și eficacitatea ticagrelor la 18.624 de pacienți din spectrul SCA (vezi și capitolul 21). [65] Pacienții au fost randomizați să primească clopidogrel (doză de încărcare de 300 până la 600 mg, 75 mg pe zi) sau ticagrelor (doză de încărcare de 180 mg, 90 mg pe zi). La 12 luni, ticagrelor a redus riscul de deces vascular, IM sau accident vascular cerebral cu 16% (HR 0,84, 95% CI 0,77-0,92), comparativ cu clopidogrel. În plus, ticagrelor a redus riscul de deces din cauze vasculare (4,0% față de 5,1%, P = 0,001) și mortalitatea de orice cauză (4,5%, față de 5,9% cu clopidogrel, P < 0,001), dar a crescut riscul de infarct miocardic major non-CABG prin infarct miocardic5% (ITMI) (P = 0,03). Dintre inhibitorii P2Y12 care au fost evaluați până în prezent, ticagrelorul este singurul medicament care a demonstrat un beneficiu asupra mortalității pe tot spectrul SCA. Cu toate acestea, ticagrelor nu a crescut riscul de sângerare fatală (P = 0,66) sau de sângerare majoră asociată cu CABG (P = 0,32).

Beneficiul relativ al ticagrelorului pare să fie comparabil la pacienții diabetici și nediabetici în PLATO, deși beneficiile absolute au fost mai mari la pacienții diabetici tratați cu insulină. [66] Ticagrelor a redus riscul de deces vascular, IM sau accident vascular cerebral cu 12% la pacienții diabetici (HR 0,88, 95% CI 0,76 1,03) față de 17% la pacienții nediabetici (HR 0,83, 95% CI 0,74-0,92, interacțiunea P = 0,16-7; Fig. 0,16-7). În mod similar, la pacienții cu diabet, ticagrelor a redus riscul de mortalitate de toate cauzele (HR 0,82, 95% CI 0,66-1,01) și tromboza stentului (HR 0,65, 95% CI 0,36-1,17) într-o măsură care a fost în concordanță cu cohorta generală. Ticagrelor a avut tendința de a crește sângerarea majoră PLATO non-CABG atât la pacienții diabetici, cât și la pacienții nediabetici (HR 1,13, IC 95% 0,86-1,49; HR 1,22, respectiv IC 95% 1,01-1,46, interacțiunea P = 0,69). Nu a existat o heterogenitate în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța ticagrelorului în ceea ce privește pacienții care au fost sau nu tratați cu insulină. [66]

Dacă pacienții diabetici obțin într-adevăr beneficii sporite de la terapia antiplachetă mai puternică după SCA, nu este clar de ce aceste constatări nu au fost observate în studiul PLATO. La pacienții care sunt hiposensibili la clopidogrel, s-a demonstrat că trecerea la ticagrelor inhibă agregarea trombocitară în aceeași măsură ca atunci când pacienții care răspund la clopidogrel sunt tratați cu ticagrelor. [67] În același studiu,

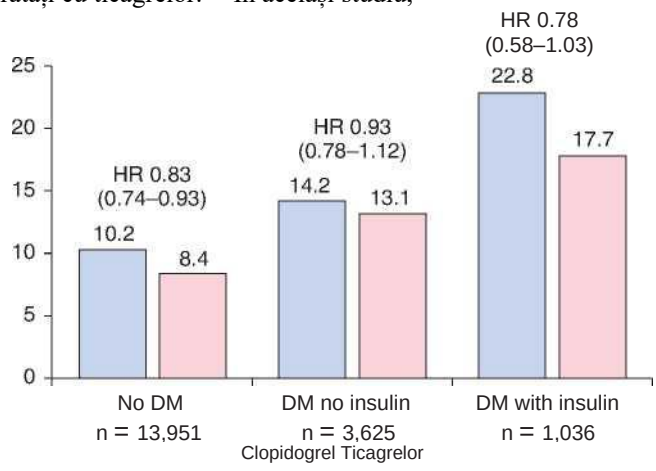


FIGURA 16-7 Evenimente clinice și eficacitate comparativă (HR, 95% CI) a ticagrelor versus clopidogrel pentru pacienții fără DZ, pacienții diabetici netratați cu insulină și pacienții cu diabet zaharat tratați cu insulină în studiul PLATO. Beneficiul absolut al ticagrelorului a apărut cel mai mare la pacienții diabetici tratați cu insulină, deși beneficiile relative au fost similare în toate cele trei grupuri. [66] *(Modificat din James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al: Ticagrelor vs. clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute și diabet: un substudiu din studiul PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO),* Eur Heart J *31:3006-3016, 2010.)*

aproape toți pacienții tratați cu ticagrelor (dintre care 25% aveau diabet zaharat) au atins niveluri de reactivitate plachetar sub pragul care s-a dovedit a fi asociat cu un risc crescut de evenimente ischemice, indiferent de starea de răspuns la clopido grel . [67]

Există date directe limitate pentru a compara eficacitatea farmacodinamică sau clinică a prasugrelului cu cea a ticagrelorului. Într-un studiu pe 44 de pacienți cu SCA (dintre care 23% aveau DZ) și reactivitate trombocitar mare în timpul tratamentului la clopi dogrel, pacienții au fost randomizați într-un design dublu-orb, fie la ticagrelor 90 mg de două ori pe zi, fie la prasugrel 10 mg pe zi fără o doză de încărcare timp de 15 zile înainte de a trece la terapia alternativă. [68] La sfârșitul celor două perioade de tratament, ticagrelor a atins un grad mai mare de inhibare a trombocitelor decât prasugrelul (P < 0,001). Ambele medicamente au fost eficiente în reducerea reactivității trombocitelor sub pragul predefinit pentru răspuns slab. [68] Rămâne necunoscut dacă cele două medicamente ar demonstra o eficacitate clinică similară dacă sunt comparate într-un studiu clinic la scară largă sau dacă ar fi fost observate efecte farmacodinamice similare dacă ar fi fost administrată o doză de încărcare a medicamentelor.

Spre deosebire de prasugrel, beneficiul ticagrelorului nu a fost evaluat direct într-o populație de studiu dedicată de pacienți tratați fără PCI. Cu toate acestea, în studiul PLATO, ticagrelor a redus riscul de deces vascular, IM sau accident vascular cerebral la pacienții cărora li s-a intenționat să fie tratați neinvaziv (HR 0,85, 95% CI 0,73-1,00, P = 0,04), dintre care 29% au suferit în final ICP. [69] Ticagrelor este primul dintre cei doi noi antagoniști ai P2Y12 care trebuie evaluat la o populație de pacienți cu CAD stabilă. Studiul în curs de prevenire cu Ticagrelor a evenimentelor trombotice secundare la pacienții cu risc înalt cu sindrom coronarian acut anterior — Tromboliza în infarctul miocardic (PEGASUS-TIMI) 54 (clinicaltrials.gov NCT01225562) a înrolat indivizi cu risc intermediar până la 3 ani cu risc în ultimii ani3 până la 3 ani. a două doze de ticagrelor (60 mg sau 90 mg de două ori pe zi) sau pla cebo pe un fundal de aspirină în doză mică. [69a] Procesul va

abordează direct eficacitatea clinică a ticagrelor la pacienții cu BC stabilă și va ajuta, de asemenea, la evaluarea duratei optime a terapiei antiplachetare duale la pacienții după IM. De asemenea, studiul The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study (THEMIS) evaluează eficacitatea și siguranța ticagrelorului (90 mg de două ori pe zi) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și fie un istoric documentat de boală coronariană obstructivă sau revascularizare coronariană anterioară (19501999).

ALTE MEDICAMENTE ANTIplachetare

Cilostazol

Cilostazolul este un inhibitor al fosfodiesterazei III care crește nivelurile de adenozin monofosfat ciclic (AMPc) în trombocite și celulele musculare netede vasculare, ducând la inhibarea activării trombocitelor și a vasodilatației arteriolare. [70] Când cilostazolul a fost adăugat la un fundal al terapiei antiplachetare duale , studiile nerandomizate au demonstrat că acest agent pare să reducă riscul de tromboză a stentului [71 , 72.] și evenimente ischemice, [72 , 73] fără o creștere semnificativă a sângerării . Până acum, studiile randomizate de terapie antiplachetă triplă la pacienți după PCI au dat rezultate contradictorii, deși majoritatea studiilor au fost insuficiente pentru rezultatele clinice (vezi și Capitolul 17). [74] În studiul Eficacitatea cilostazolului asupra complicațiilor ischemice după implantarea de stent cu eliberare a medicamentelor (CILON-T), adăugarea cilostazolului nu a reușit să reducă riscul de deces cardiac, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral ischemic sau revascularizare a leziunii țintă la pacienții după implantarea DES (8,5% față de 9,2%, în ciuda reducerii reactivității pe placă), *P* = reducere a reactivității. [74] În schimb, într-un al doilea studiu cu pacienți după SCA supuși PCI, cilostazolul a redus riscul de deces cardiac, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral sau revascularizare a vaselor gudronate (10,3% față de 15,1%, *P* = 0,011) atunci când a fost adăugat la aspirină și clopidogrel. [75] În ultimul studiu, beneficiul cilostazolului pare să fie îmbunătățit la pacienții cu caracteristici clinice sau angiografice cu risc ridicat, inclusiv DZ (n = 263, 9,9% față de 18,9%, HR 0,47, 95% CI 0,23-0,96). [75]

Aceste constatări sunt susținute de date farmacodinamice care au arătat că cilostazolul îmbunătățește inhibarea semnalizării P2Y12 la pacienții diabetici. [76] Cilostazolul combinat cu doza standard de clopidogrel reduce reactivitatea trombocitară într-o măsură mai mare decât clopidogrelul 150 mg pe zi la pacienții cu DZ de tip 2. [77] Efectul farmacodinamic mai mare al cilostazolului la pacienții diabetici a fost observat indiferent dacă pacienții au sau nu polimorfisme genetice care s-au dovedit că influențează răspunsul la clopidogrel. [77] Aceste constatări pot explica parțial capacitatea cilostazolului de a reduce riscul de evenimente ischemice la pacienții cu risc ridicat. În acest scop, efectele antiplachetare ale cilostazolului par să fie îmbunătățite la pacienții diabetici [78] iar pacientii cu placa de tratament ridicat lasa reactivitate. [79 , 80]

Pe lângă efectele sale antiplachetare, se presupune că cilostazolul exercită efecte pleiotrope, inclusiv inhibarea hiperplaziei neointimale. Sprijinind acest concept, o revizuire a sistemului atic care a combinat datele din 23 de studii randomizate cu cilostazol a sugerat că acesta poate reduce riscul de restenoză în stent (RR 0,60, 95% CI 0,49-0,73) și necesitatea revascularizării (RR 0,69, 95% CI 0,55-0,86) fără semne de creștere (RR 0,86). 0,71, 95% CI 0,43-1,16) la pacienții după PCI. [81] Într-un studiu dedicat pacienților diabetici cărora li s-a administrat un DES, adăugarea de cilostazol la aspirină și clo pidogrel a redus restenoza angiografică și amploarea tardivă. pierdere luminală, conducând astfel la o rată mai mică de revascularizare a leziunii țintă la 9 luni în comparație cu terapia dual antiplacată în monoterapie. [82] Deși studiul a fost insuficient pentru evenimentele clinice, evenimentele cardiace adverse majore au avut tendința de a fi mai scăzute în grupul cu tratament triplu decât în grupul cu dublă terapie antiplachetă (3,0% față de 7,0%, *P* = 0,066). [82] Cu toate acestea, utilizarea cilostazolului este limitată de o frecvență ridicată a reacțiilor adverse, inclusiv dureri de cap, tulburări gastro-intestinale și palpitații. Prin urmare, sunt necesare studii mai ample și mai definitive ale cilostazolului înainte ca acesta să poată fi utilizat în mod obișnuit ca adjuvant al terapiei antiplachetare duale după stentarea coronariană.

Dipiridamol

Dipiridamolul prezintă o serie de proprietăți care contribuie la inhibarea trombocitelor și vasodilatația. Dipiridamolul inhibă tromboxan sintetaza conducând la reducerea producției de TXA2 și, prin urmare, la reducerea activării trombocitelor. [83] Inhibă adenozin deaminaza și recaptarea celulară a adenozinei în trombocite, eritrocite și celule endoteliale, determinând creșterea nivelului extracelular de adenozină. [83] Dipiridamolul este, de asemenea, un inhibitor de fosfodiesteraza care duce la niveluri mai mari de cAMP și de guanozin monofosfat ciclic (cGMP) în trombocite și celule endoteliale și, prin urmare, blochează răspunsul la ADP prin receptorul P2Y12 și îmbunătățește semnalizarea oxidului nitric. [83 , 84]

Deși există date limitate care să susțină utilizarea dipiridamolului la pacienții cu CHD, utilizarea sa a fost studiată pe larg la pacienții cu boală cerebrovasculară în combinație cu aspirina. În Studiul European de Prevenire a AVC (ESPS), combinația de aspirină (330 mg) și mole de dipiridă (75 mg) de trei ori pe zi a redus riscul de mortalitate de orice cauză sau de accident vascular cerebral cu 33,5% în comparație cu placebo la pacienții cu un accident vascular cerebral recent sau AIT. [85] Mai mult, beneficiul a părut a fi sporit în continuare la pacienții diabetici comparativ cu cei nediabetici (48% față de 32%, respectiv). [86] În plus, se pare că efectele dipiridamolului și aspirinei sunt aditive. [87] La pacienții cu accident vascular cerebral recent sau AIT, combinația de dipiridamol (400 mg pe zi) și aspirina (50 mg pe zi) a redus riscul de accident vascular cerebral cu 37% comparativ cu pla cebo, în timp ce dipiridamolul singur a redus riscul de accident vascular cerebral cu 16% și aspirina singura cu 18%. [87] În studiul deschis European/Australasia Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT), combinația de aspirină plus dipiridamol (200 mg de două ori pe zi) a redus riscul de deces CV, IM, accident vascular cerebral sau sângerare majoră cu 20% (HR 0,80, 95%, comparativ cu aspirina 0,98666%). (30 până la 325 mg pe zi) la pacienții cu antecedente de eveniment vascular cerebral acut. [88] O frecvență crescută a durerilor de cap a - contribuit la o rată mai mare de întrerupere în grupul cu dipiridamol. [88] În prezent, mole de dipirida nu are rol în scopul reducerii riscului coronarian.

RECEPTOR ACTIVAT DE PROTEAZĂ 1 ANTAGONISTI

Vorapaxar

Trombina stimulează activarea trombocitelor prin receptorul 1 activat de protează (PAR-1), principalul receptor de trombină de pe suprafața celulelor trombocitelor. Deși cercetări extinse au fost îndreptate către receptorul P2Y12 dependent de ADP,

trombina este cel mai puternic agonist plachetar. [89] Deoarece aspirina și clopidogrelul nu interferează cu

Activarea trombocitară dependentă de PAR-1, pacienții cu terapie antiplachetă standard dublă rămân expuși riscului de evenimente CV recurente prin căi alternative de activare a trombocitelor.

Vorapaxar este un antagonist competitiv și selectiv al PAR-1 care acționează prin legarea la sau în apropierea site-ului de legare a ligandului legat. [89] Deoarece antagoniștii receptorilor PAR-1 interferează selectiv cu activarea trombocitelor mediată de trombină fără a perturba cascada coagulării sau activarea trombocitară dependentă de ADP, s-a emis ipoteza că antagoniștii receptorilor PAR-1 ar putea reduce riscul de evenimente ischemice fără a crește semnificativ riscul de sângerare. Această ipoteză a fost susținută de studii de fază II care au sugerat tendințe spre eficacitate cu doze crescânde de vorapaxar și fără o creștere semnificativă a sângerării majore. [90]

Vorapaxar a fost evaluat ulterior în două studii clinice la scară largă cu pacienți cu boală aterosclerotică stabilă sau SCA, Trial to Assess the Effects of SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Astroke in Pacients with Atheroscle rosis (TRA2 ° P-TIMI 50) și Trial to Assess the SCH 530348 in Preventing Heart Attack and Astroke in Pacients with Ateroscle Roza (TRA2 ◦ P-TIMI 50) și Trial of SCH530 to Assess5830 Effects Prevenirea atacului de cord și a accidentului vascular cerebral la pacienții cu sindrom coronarian acut (TRA-CER). În ianuarie 2011, Consiliul comun de monitorizare a datelor și siguranței pentru cele două studii a raportat un exces de hemoragie intracraniană la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral. În consecință, medicamentul de studiu a fost întrerupt în studiul TRA2 ◦ P-TIMI 50 pentru pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral, dar studiul a continuat până la finalizare la pacienții cu antecedente de IM sau PAD. Studiul TRA-CER a fost oprit prematur după ce a atins numărul prestabilit de obiective primare.

La cei 26.449 de pacienți cu boală aterosclerotică stabilă înrolați în studiul TRA2 ◦ P-TIMI 50, vorapaxar (2,5 mg pe zi) a redus semnificativ riscul de deces CV, M sau accident vascular cerebral cu 13% și riscul de deces CV, IM, accident vascular cerebral sau revascularizare coronariană urgentă cu 13% (CICR 90,8%, 0,82-0,95) comparativ cu placebo în timpul unei urmăriri mediane de 2,5 ani. [91] Deși vorapaxar a redus riscul de evenimente CV recurente, vorapaxar a crescut riscul de sângerare moderată sau severă cu 66% (HR 1,66, 95% CI 1,43-1,93), inclusiv o creștere semnificativă a riscului de hemoragie intracraniană . Rata sângerării fatale nu a fost crescută semnificativ în grupul cu vorapaxar. Eficacitatea și siguranța vorapaxarului au fost consistente la pacienții cu sau fără DZ (interacțiunea P = 0,61 pentru deces CV, IM sau accident vascular cerebral; interacțiunea P = 0,79 pentru sângerare *moderată* sau severă GUSTO). Nu a fost observată eterogenitate pe baza utilizării de bază a tienopiridinei.

Echilibrul dintre eficacitate și siguranță a părut a fi cel mai favorabil pentru vorapaxar la pacienții cu antecedente de IM cu mai mult de 1 lună înainte de randomizare în studiul TRA ◦ 2P-TIMI 50. [92] Dintre cei 17.779 de pacienți din acest subgrup prespecificat, vorapaxar a redus semnificativ riscul de deces CV, IM sau accident vascular cerebral cu 20% (HR 0,80, 95% CI 0,72-0,89), inclusiv o reducere cu 21% a riscului de IM (HR 0,79, 95% CI 0,34% și reducerea riscului de 0,84%-0,89) accident vascular cerebral ischemic (HR 0,66, 95% CI 0,48-0,89). Sângerarea moderată sau severă a rămas mai frecventă la pacienții tratați cu vorapaxar în comparație cu pacienții tratați cu placebo (HR 1,61, 95% CI 1,31-1,97). În cadrul acestui subgrup de pacienți, hemoragia intracraniană a fost rară și nu a crescut statistic la pacienții tratați cu vorapaxar (0,6% față de 0,4%, *P* = 0,076). [92]

În ciuda unei tendințe observate către eficacitate, vorapaxar nu a fost superior placebo pentru gestionarea pacienților cu SCA în studiul TRA-CER. [93] Vorapaxar (doză de încărcare de 40 mg, 7. 5 mg pe zi) nu a redus semnificativ riscul obiectivului principal de deces CV, IM, ischemie recurentă cu spitalizare sau revascularizare coronariană urgentă (HR 0,92, 95% CI 0,85-1,017) la pacienții după SCA. Vorapaxar a redus obiectivul secundar cheie al decesului CV, IM sau accidentului vascular cerebral cu 11% comparativ cu placebo (HR 0,89, 95% CI 0,81-0,98), inclusiv o reducere cu 12% a IM (HR 0,88, 95% CI 0,79-0,98). În concordanță cu constatările din studiul TRA ◦ 2P-TIMI 50, vorapaxar a crescut riscul de sângerare moderată sau severă GUSTO (HR 1,35, 95% CI 1,16-1,58) și hemoragie intracraniană (HR 3,39, 95% CI 1,78-6,45) la pacienții după ACS.

Atopaxar

Atopaxar (E5555) este un al doilea inhibitor cu moleculă mică, reversibil, activ pe cale orală, care inhibă selectiv activarea PAR-1 prin legarea la sau în apropierea site-ului de legare a ligandului legat. Deși vorapaxar și atopaxar au similarități, vorapaxar prezintă un timp de înjumătățire mult mai lung (165 până la 311 ore) și obține o recuperare de 50% a funcției trombocitelor la 4 săptămâni după întreruperea tratamentului. În schimb, trovaxar are un timp de înjumătățire plasmatică aproximativ de 22 până la 26 de ore. [89]

Programul de faza II Lecții din antagonizarea efectelor celulare ale trombinei (LANCELOT) a evaluat tolerabilitatea în siguranță a atopaxar la pacienții după SCA sau cu CAD stabilă. [89, 94, 95] La pacienții după SCA, atopaxar a redus semnificativ ischemia detectată de Holter fără o creștere clară a sângerării majore în comparație cu placebo. [89] Descoperiri similare au fost observate la pacienții cu CAD, inclusiv o tendință nesemnificativă spre reducerea evenimentelor ischemice. [94] Într-un substudiu focalizat asupra funcției trombocitelor, atopaxar a realizat o inhibare rapidă și susținută a trombocitelor prin intermediul receptorului PAR-1. [89, 94] Deși medicamentul a fost în general bine tolerat, creșterea transaminazei hepatice și prelungirea relativă a QTc au fost observate la cele mai mari doze de atopaxar. Până în prezent, atopaxarul nu a fost evaluat în testele de fază III.

DIRECȚII VITORIALE

Pe măsură ce prevalența DZ continuă să crească, va fi nevoie urgentă de a dezvolta terapii care pot ajuta la atenuarea riscului CV în această populație cu risc ridicat. În plus față de - medicamentele antiplacă analizate în acest capitol, mai multe - medicamente antiplacă noi rămân în dezvoltare. Cangrelor este un inhibitor intravenos reversibil și cu acțiune directă a receptorului P2Y12 a cărui utilizare a fost studiată în cadrul PCI [96, 97] și ca punte către intervenția chirurgicală pentru pacienții cu inhibiție orală a P2Y12. [98] Picotamida inhibă TXA $_2$ sintetaza și receptorii TXA $_2$ și a fost propusă ca alternativă la aspirina. [99] Deoarece medicamentul blochează TXA $_2$ prin căi independente de COX-1, acesta poate oferi beneficii sporite pacienților diabetici care răspund inadecvat la aspirină. [99] Pe măsură ce terapiile antiplachetare mai puternice sau alternative sunt supuse evaluării clinice, va trebui să se pună accent în continuare pe atingerea echilibrului optim între eficacitate și siguranță.

Referințe

1. Ferreiro JL, Angiolillo DJ: Diabet și terapia antiplachetă în sindromul coronarian acut, *Circulația 123* :798 – 813, 2011.
2. Bhatt DL: Ce face trombocitele supărate: diabetul, fibrinogenul, obezitatea și răspunsul afectat la terapia antiplachetare? *J Am Coll Cardiol* 52:1060 – 1061, 2008.

3. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Davi G: Platelet dysfunction in type 2 diabet, *Diabetes Care* 24:1476 – 1485, 2001.
4. Ferroni P, Basili S, Falco A, et al: Platelet activation in type 2 diabetes mellitus, *J Thromb Haemost* 2:1282 – 1291, 2004.
5. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C: Aspirină în doză mică pentru prevenirea aterotrombozei, *N Engl J Med* 353:2373 – 2383, 2005.

6. Raport final privind componenta de aspirina a studiului de sanatate a medicilor in curs de desfasurare. Comitetul de conducere al Physicians' Health Study Research Group, *N Engl J Med* 321:129 – 135, 1989.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG şi colab.: Efectele scăderii intensive a tensiunii arteriale şi a aspirinei cu doze mici la pacienţii cu hipertensiune arterială: rezultatele principale ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii (HOT). HOT Study Group, *Lancet* 351:1755 – 1762, 1998.
8. de Gaetano G: Aspirina cu doze mici si vitamina E la persoanele cu risc cardiovascular: un studiu randomizat in practica generala. Grupul de colaborare al proiectului de prevenire primară, *Lancet* 357:89 – 95, 2001.
9. Efectele aspirinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu diabet zaharat. Raportul studiului privind tratamentul precoce al retinopatiei diabetice 14. ETDRS Investigators, *JAMA* 268:1292 – 1300, 1992.
10. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF şi colab.: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu diabet: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 339:b4531, 2009.
11. Ridker PM, Cook NR, Lee IM şi colab.: Un studiu randomizat de aspirină cu doze mici în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la femei, *N Engl J Med* 352:1293 – 1304, 2005.
12. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu diabet zaharat: o declaraţie de poziţie a Asociaţiei Americane de Diabet, o declaraţie ştiinţifică a Asociaţiei Americane a Inimii şi un document de consens de experţi al Fundaţiei American College of Cardiology, *Circulation* 121:2694 - 2701, 2010.
13. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T şi colab.: Aspirina cu doze mici pentru prevenirea primară a - evenimentelor aterosclerotice la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 300:2134 – 2141, 2008.
14. Belch J, MacCuish A, Campbell I, şi colab.: Studiu privind prevenirea progresiei bolii arteriale şi diabetului (POPADAD): studiu controlat cu placebo, randomizat factorial, a aspirinei şi a antioxidanţilor la pacienţii cu diabet şi boală arterială periferică asimptomatică, *BMJ* 337:a1840, 2008.
15. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, et al: Asociaţia utilizării aspirinei cu sângerări majore la pacienţii cu şi fără diabet, *JAMA* 307:2286 – 2294, 2012.
16. Asociaţia Americană de Diabet. Standarde de îngrijire medicală în diabet zaharat, *Diabetes Care* 37(Suppl 1):S14 – S80, 2014.
17. Wolff T, Miller T, Ko S: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare: o actualizare a dovezilor pentru US Preventive Services Task Force, *Ann Intern Med* 150:405 – 410, 2009.
18. Aspirina pentru prevenirea bolilor cardiovasculare: Declaraţia de recomandare a Grupului operativ al serviciilor preventive din SUA, *Ann Intern Med* 150:396 – 404, 2009.
19. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al: Ghidurile europene privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (versiunea 2012). Al cincilea grup de lucru comun al Societăţii Europene de Cardiologie şi al altor societăţi pentru prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică (constituit din reprezentanţi a nouă societăţi şi experţi invitaţi). Dezvoltat cu contribuţia specială a Asociaţiei Europene pentru Prevenire şi Reabilitare Cardiovasculară (EACPR), *Eur Heart J* 33:1635 – 1701, 2012.
20. Studiu randomizat cu streptokinaza intravenoasă, aspirina orală, ambele sau niciunul dintre 17.187 de cazuri de suspectare a infarctului miocardic acut: ISIS-2. Grupul de colaborare ISIS-2 (Second International Study of Infarct Sur vival), *Lancet* 2:349 – 360, 1988.
21. Meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic şi accidentului vascular cerebral la pacienţii cu risc ridicat, *BMJ* 324:71 – 86, 2002.
22. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM şi colab.: Aspirina pentru prevenirea bolilor cardiovasculare: asocierea dozei de aspirină şi clopidogrel cu tromboză şi sângerare, *Ann Intern Med* 150:379 – 386, 2009.
23. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 363:930 – 942, 2010.
24. 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA axat actualizare a ghidului pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST (actualizarea ghidului din 2007 şi înlocuirea 2011 a raportului Cardi Foundation of the Heart Association of America Tak). Force on practice guidelines, *Circulation* 126:875 – 910, 2012.
25. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al: 2011 ACCF/AHA/SCAI ghid pentru intervenţia coronariană percutanată: un raport al Fundaţiei American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, *Circulation* 124: e611174 .
26. Gachet C: Receptorii ADP ai trombocitelor şi inhibarea lor, *Thromb Haemost* 86:222 – 232, 2001.
27. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, pentru anchetatorii CLASSICS: Studiu dublu-orb al siguranţei clopidogrelului cu şi fără o doză de încărcare în combinaţie cu aspirină, comparativ cu ticlopidină în combinaţie cu aspirină după stentarea coronariană: stent cu aspirină cu clopidogrel, studiu de cooperare internaţională (CLASSICS , 629-2) : 2000.
28. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C şi colab.: Efect antitrombotic puternic precoce cu aspirină combinată şi o doză de încărcare de clopidogrel asupra trombogenezei arteriale experimentale la om, *Circula tion* 101:2823 – 2828, 2000.
29. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB şi colab.: Meta-analiză a comparaţiilor randomizate şi de registru ale ticlopidinei cu clopidogrel după stenting, *JAm Coll Cardiol* 39:9 – 14, 2002.
30. Un studiu randomizat, orb, de clopidogrel versus aspirină la pacienţii cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE). Comitetul Director CAPRIE, *Lancet* 348:1329 – 1339, 1996.
31. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, şi colab.: Beneficiul amplificat al clopidogrelului versus aspirina la pacienţii cu diabet zaharat, *Am J Cardiol* 90:625 – 628, 2002.
32. Colwell JA: Terapia cu aspirină în diabet, *Diabetes Care* 27 (Suppl 1): S72 – S73, 2004.
33. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR şi colab.: Efectele clopidogrelului în plus faţă de aspirina la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, *N Engl J Med* 345:494 – 502, 2001.
34. Andersson C, Lyngbæk S, Nguyen CD şi colab: Asociaţia tratamentului cu clopidogrel cu risc de mortalitate şi evenimente cardiovasculare după infarct miocardic la pacienţii cu şi fără diabet , *JAMA* 308:882 – 889, 2012.
35. Bhatt DL: Terapia antiplachetă după infarctul miocardic la pacienţii cu diabet zaharat, *JAMA* 308:921 – 922, 2012.
36. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, şi colab.: Comparaţie randomizată a unei doze mari de întreţinere de clopidogrel la pacienţii cu diabet zaharat şi boală coronariană: rezultate ale studiului Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS), *Circulation* 115:708 – 72016, .
37. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramírez C şi colab.: Terapia cu insulină este asociată cu disfuncţia trombocitară la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 la tratament antiplachetar oral dublu, *J Am Coll Cardiol* 48:298 – 304, 2006.
38. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ şi colab.: Efectele pretratamentului cu clopidogrel şi aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienţii supuşi intervenţiei coronariene percutanate: studiul PCI-CURE, *Lancet* 358:527 – 533, 2001.
39. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, , et al: Terapia antiplachetă orală dublă timpurie şi susţinută după intervenţia coronariană percutanată: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 288:2411 – 2420, 2002.
40. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, şi colab.: Clopidogrel şi aspirina versus aspirina singură pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice, *N Engl J Med* 354:1706 – 1717, 2006.
41. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W şi colab.: Pacienţi cu infarct miocardic anterior, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică simptomatică în studiul CHARISMA, *JAm Coll Cardiol* 49:1982 – 1988, 2007.
42. Ho PM, Peterson ED, Wang L şi colab.: Incidenţa morţii şi a infarctului miocardic acut asociat cu oprirea clopidogrelului după sindromul coronarian acut, *JAMA* 299:532 – 539, 2008.
43. Brar SS, Kim J, Brar SK şi colab.: Rezultate pe termen lung după durata clopidogrelului şi tipul de stent într-o populaţie diabetică cu leziuni de novo ale arterei coronare, *JAm Coll Cardiol* 51:2220 – 2227, 2008.
44. Valgimigli M, Campo G, Monti M şi colab.: Durata pe termen scurt versus lung a terapiei antiplachetare duale după stentarea coronariană: un studiu multicentric randomizat, *Circulaţie* 125:2015 – 2026, 2012.
45. Park SJ, Park DW, Kim YH, şi colab.: Durata terapiei antiplachetare duale după implantarea stentului cu eluare a medicamentelor, *N Engl J Med* 362:1374 – 1382, 2010.
46. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, şi colab.: Terapie antiplachetă dublă de şase luni versus 12 luni după implantarea de stenturi cu eluţie medicamentoasă: eficacitatea Xience/Promus versus Cypher pentru a reduce pierderea tardivă după stenting (EXCELENT) studiu multicentric, randomizat , *circulaţie* 50,505-1251 .
47. O'Donoghue M, Wiviott SD: Variabilitatea răspunsului la clopidogrel şi terapiile viitoare: clopidogrel: se potriveşte o mărime tuturor? *Tiraj* 114:e600 – e606, 2006.
48. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M, et al: Impactul reactivităţii trombocitelor asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi boală coronariană, *JAm Coll Cardiol* 50:1541 – 1547, 2007.
49. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM: Clopidogrel pentru stentarea coronariană: variabilitatea răspunsului , rezistenţa la medicamente şi efectul reactivităţii trombocitelor pretratament, *Circulation* 107:2908 – 2913, 2003.
50. Mega JL, Simon T, Collet JP şi colab.: Genotipul CYP2C19 cu funcţie redusă şi riscul de rezultate clinice adverse în rândul pacienţilor trataţi cu clopidogrel predominant pentru PCI: o meta-analiză, *JAMA* 304:1821 – 1830, 2010.
51. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al: Asocierea genotipului citocromului P450 2C19 cu efectul antiplachetar şi eficacitatea clinică a terapiei cu clopidogrel, *JAMA* 302:849 – 857, 2009.
52. Michno A, Bielarczyk H, Pawelczyk T, et al: Alterations of adenine nucleotide metabolism and function of blood platelets in blood patients in diabet, *Diabetes* 56:462 – 467, 2007.
53. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al: Inhibarea trombocitelor de către insulină este absentă în diabetul zaharat de tip 2, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:417 – 422, 2006.
54. Li Y, Woo V, Bose R: Hiperactivitatea trombocitelor şi homeostazia anormală a $Ca(2+)$în diabetul zaharat, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:H1480 – H1489, 2001.
55. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al: Rolul trombocitelor reticulate şi al heterogenităţii dimensiunii trombocitelor asupra activităţii trombocitelor după terapia antiplachetă dual cu aspirină şi clopidogrel la pacienţii cu boală coronariană stabilă, *JAm Coll Cardiol* 52:743 – 749, 2008.
56. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS şi colab.: Clopidogrel standard versus doză mare, bazat pe testarea funcţiei trombocitelor după intervenţia coronariană percutanată: studiul randomizat GRAVITAS, *JAMA* 305:1097 – 1105, 2011.
57. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL şi colab.: Prasugrel în comparaţie cu clopidogrel cu doza mare de încărcare şi de întreţinere la pacienţii cu intervenţie coronariană percutanată planificată: Prasugrel în comparaţie cu Clopidogrel pentru inhibarea activării trombocitelor şi a agregarii-tromboliza în infarctul miocardic *:* 29 : 2932, 2007.
58. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L: Prasugrel: a roman thienopyridine antipla telet agent. O revizuire a studiilor preclinice şi clinice şi a bazei mecanice pentru profilul său antiplachetar distinct, *Cardiovasc Drug Rev* 25:357 – 374, 2007.
59. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, şi colab.: Prasugrel versus clopidogrel la pacienţii cu sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 357:2001 – 2015, 2007.
60. Bhatt DL: Intensificarea inhibiţiei trombocitelor - navigând între Scylla şi Charybdis, *N Engl J Med* 357:2078 – 2081, 2007.
61. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ şi colab.: Beneficiu clinic mai mare al terapiei anti-trombocite orale mai intensive cu prasugrel la pacienţii cu diabet zaharat în studiul de evaluare a îmbunătăţirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel-tromboliza în infarctul miocardian *:* 1626, 381 , 368, 2008.
62. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, şi colab.: O comparaţie farmacodinamică a prasugrelului versus clopidogrel în doză mare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi boală coronariană: rezultate ale terapiei anti-Platelet Optimizing In diabet MellitUS (OPTIMUS) -3 Trial , Eur Heart *J.*
63. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA şi colab: Prasugrel versus clopidogrel pentru sindroame coronariene acute fără revascularizare, *N Engl J Med* 2012.
64. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, şi colab.: Evaluarea dublu-orb randomizată a ONSET şi OFFSET a efectelor antiplachetare ale ticagrelor versus clopidogrel la pacienţii cu boală coronariană stabilă: studiul ONSET/OFFSET, *Circulation* 120:2577 – 2585, 2009.
65. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary - syndromes, *N Engl J Med* 361:1045 – 1057, 2009.
66. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al: Ticagrelor vs. clopidogrel la pacienţii cu sindroame coronariene acute şi diabet: un substudiu din studiul PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO), *Eur Heart J* 31:3006 – 3016, 2010.
67. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K şi colab.: Răspunsul la ticagrelor la cei care nu răspund la clopidogrel şi cei care au răspuns şi efectul comutării terapiilor: studiul RESPOND, *Circulation* 121:1188 – 1199, 2010.
68. Alexopoulos D, Galati A, Xanthopoulou I, et al: Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel plachete reactivity after percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study, *J Am Coll Cardiol* 60:193 – 199, 2012.
69. James SK, Roe MT, Cannon CP şi colab: Ticagrelor versus clopidogrel la pacienţii cu sindroame coronariene acute destinate managementului non-invaziv: studiu secundar din studiul prospectiv randomizat privind inhibiţia PLATelet şi rezultatele pacientului (PLATO), *BMJ* 342:d3527, 2011.

69a. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, şi colab.: Proiectare şi justificare pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu atac de cord anterior utilizând ticagrelor în comparaţie cu placebo pe un fundal de aspirină – tromboliza în infarctul miocardic 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial, *Am* . 2014a.

70. Schr€or K: Farmacologia cilostazolului, *Diabetes Obes Metab* 4 (Suppl 2): S14 – S19, 2002.
71. Lee SW, Park SW, Hong MK şi colab.: Terapia antiplachetă triplă versus dual după stentarea coronariană: impactul asupra trombozei stentului, *JAm Coll Cardiol* 46:1833 – 1837, 2005.
72. Lee SW, Park SW, Yun SC, et al: Triple antiplalet therapy reduces ischemic events after drug eluting stent implantation: Drug-Eluting stenting followed by Cilostazol treatment REduces Adverse Serious cardiac Events (DECREASE registry), *Am Heart J* 159:284 – 29101,.
73. Chen KY, Rha SW, Li YJ şi colab.: Terapia antiplachetă triplă versus dual la pacienţii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST supuşi intervenţiei coronariene percutanate primare , *Circulation* 119:3207 – 3214, 2009.
74. Suh JW, Lee SP, Park KW şi colab.: Studiu randomizat multicentric care evaluează eficacitatea cilostazolului asupra complicaţiilor vasculare ischemice după implantarea de stent cu eliberare de medicament pentru boala coronariană: rezultate ale CILON-T (influenţa terapiei antiplachetare triple pe bază de CILostazol ON complicaţia ischemică după implantarea medicamentului *J. Colluting)* 57:280 – 289, 2011.
75. Han Y, Li Y, Wang S şi colab.: Cilostazolul, în plus faţă de aspirină şi clopidogrel, îmbunătăţeşte rezultatele pe termen lung după intervenţia coronariană percutanată la pacienţii cu sindroame coronariene acute: un studiu randomizat, controlat, *Am Heart J* 157:733 – 739, 2009.
76. Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S şi colab.: Un studiu randomizat care evaluează impactul cilostazolului asupra profilurilor funcţiei trombocitelor la pacienţii cu diabet zaharat şi boală coronariană asupra terapiei antiplachetare duale: rezultate ale studiului OPTIMUS-2, *Eur Heart J* 29:2202 – 2211, 2008.
77. Jeong YH, Tantry US, Park Y, et al: Efectul farmacodinamic al cilostazolului plus clopido grel standard versus clopidogrel cu doză dublă la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 supuşi intervenţiei coronariene percutanate, *Diabetes Care* 2012.
78. Angiolillo DJ, Capranzano P, Ferreiro JL, şi colab: Impactul terapiei adjuvante cu cilostazol asupra profilurilor funcţiei trombocitelor la pacienţii cu şi fără diabet zaharat asupra terapiei cu aspirină şi clopidogrel , *Thromb Haemost* 106:253 – 262, 2011.

79. Capranzano P, Ferreiro JL, Ueno M, et al: Efectele farmacodinamice ale terapiei adjuvante cu cilostazol la pacienții cu boală coronariană asupra terapiei antiplachetare duale: impactul reactivității trombocitelor la tratament și al stării diabetului zaharat, *Catheter Cardiovasc Interv* 2012.
80. Jeong YH, Lee SW, Choi BR și colab.: Comparație randomizată a cilostazolului adjuvant față de doza de întreținere mare de clopidogrel la pacienții cu reactivitate trombocitară post-tratament ridicată: rezultate ale studiului ACCEL-RESISTANCE (adjuvant Cilostazol versus doză de întreținere ridicată Clopidogrel la pacienții cu rezistență la clopidogrel *J).* 53:1101 – 1109, 2009.
81. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Anselmino M și colab.: Revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor clinice randomizate care evaluează impactul cilostazolului după intervenția coronariană percutanată , *Am Heart J* 155:1081 – 1089, 2008.
82. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al: Stentul cu eluție medicamentoasă, urmat de tratamentul cu cilostazol reduce restenoza tardivă la pacienții cu diabet zaharat, studiul DECLARE-DIABETES (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent *Cardiol)* 51:1181 – 1187, 2008.
83. Kim HH, Liao JK: Terapia translațională a dipiridamolului, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: s39 – s42, 2008.
84. Aktas B, Utz A, Hoenig-Liedl P și colab.: Dipiridamolul îmbunătățește fosforilarea fosfoproteinelor stimulate de vasodilatator mediată de NO/cGMP și semnalizarea în trombocitele umane: studii in vitro și in vivo/ex vivo, *Stroke* 34:764 – 769, 2003.
85. Studiu european de prevenire a AVC. Grupul ESPS, *Stroke* 21:1122 – 1130, 1990.
86. Sivenius J, Laakso M, Riekkinen P Sr., și colab.: Studiu european de prevenire a AVC: eficacitatea terapiei antiplachetare la pacienții diabetici în prevenirea secundară a AVC, *Stroke* 23:851 – 854, 1992.
87. Diener HC, Cunha L, Forbes C și colab.: Studiu european de prevenire a AVC. 2. Dipiridamol și acid acetilsalicilic în prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral, *J Neurol Sci* 143:1 – 13, 1996.
88. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al: Aspirina plus dipiridamol versus aspirină singură după ischemie cerebrală de origine arterială (ESPRIT): studiu controlat randomizat, *Lancet* 367:1665 – 1673, 2006.
89. O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD și colab.: Siguranța și tolerabilitatea trovaxarului în tratamentul pacienților cu sindroame coronariene acute: lecțiile din antagonizarea efectelor celulare ale trialului trombina-sindroame coronariene acute, *circulație* 123:1843 – 1853, 2011.
90. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, et al: Siguranța și tolerabilitatea SCH 530348 la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate non-urgente: un studiu de fază II randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Lancet* 373:919 – 928, 2009.
91. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al: Vorapaxar in the secondary prevention of athero-thrombotic events, *N Engl J Med* 366:1404 – 1413, 2012.
92. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al: Vorapaxar pentru prevenirea secundară a evenimentelor trombotice pentru pacienții cu infarct miocardic anterior: o analiză de subgrup prespecificată a studiului TRA 2 ° P-TIMI 50, *Lancet* 2012.
93. Tricoci P, Huang Z, Held C, et al: antagonist al receptorilor de trombină vorapaxar în sindroamele coronariene acute , *N Engl J Med* 366:20 – 33, 2012.
94. Wiviott SD, Flather MD, O'Donoghue ML, și colab.: Trial randomizat al trovaxar în tratamentul pacienților cu boală coronariană: lecțiile din antagonizarea efectului celular al studiului trombină-boala arterei coronariene, *Circulation* 123:1854 – 1863, 2011.
95. Goto S, Ogawa H, Takeuchi M și colab.: Studii de fază II dublu-orb, controlate cu placebo ale antagonistului receptorului 1 activat de protează E5555 (atopaxar) la pacienții japonezi cu sindrom coronarian acut sau boală coronariană cu risc ridicat, *Eur Heart J* 31:2601 – 20613.
96. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al: Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI, *N Engl J Med* 361:2330 – 2341, 2009.
97. Harrington RA, Stone GW, McNulty S și colab.: Inhibarea trombocitelor cu cangrelor la pacienții supuși PCI, *N Engl J Med* 361:2318 – 2329, 2009.
98. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ și colab: Bridging antiagregate therapy with cangrelor la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace: un studiu randomizat controlat, *JAMA* 307:265 – 274, 2012.
99. Neri Serneri GG, Coccheri S, Marubini E, Violi F: Picotamide, un inhibitor combinat al tromboxului și al receptorului A2 sintetazei, reduce mortalitatea la 2 ani la diabeticii cu boală arterială periferică : studiul DAVID, *Eur Heart J* 25:1845 – 1852, 2004.

17 Rolul intervenției coronariene percutanate la pacienții cu diabet

Baris Gencer și Marco Roffi

CARACTERISTICI SPECIFICE ALE DIABETULUI ASOCIAT
Aterotromboza, 217
CONSIDERAȚII METODOLOGICE LEGATE DE PROCESELE DE INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ
ÎN DIABET, 217
STRATEGIE CONSERVATORĂ, 218
CORONAR PERCUTAN INTERVENȚIE, 219
Considerații generale, 219
Stenturi Bare-Metal versus Medicament Stenturi cu eluare, 220
Stenturi cu eliberare de medicamente, 221
Intervenție coronariană percutanată versus chirurgia bypass, 221
AJUNCTIV FARMACOLOGIC TRATAMENT, 224
STRATEGII VIITORIALE PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA CORONARIANULUI PERCUTAN
REZULTATE INTERVENȚIE, 225
REZUMAT, 225
REFERINȚE, 225

Diabetul zaharat este un factor de risc major pentru bolile cardiovasculare care afectează mai multe teritorii vasculare. La nivel cardiac, se asociază cu un risc de boală coronariană (CAD) echivalent cu vârsta de 15 ani. [1 - 3] Deși revascularizarea coronară a demonstrat în mod definitiv un beneficiu în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiovasculare majore (MACE), [4] în special în sindroamele coronariene acute (SCA), mai multe studii au raportat rezultate mai proaste asociate cu revascularizarea la pacienții diabetici decât la cei fără diabet. [5 - 13]

Obiectivele revascularizării coronariene în CAD stabilă sunt de a îmbunătăți prognosticul și simptomele. Importanța tratamentului medical optim – independent de modalitatea de revascularizare – este valabilă mai ales pentru populația de pacienți diabetici. În contextul actual al unei prevalențe crescânde a diabetului, este necesară o atenție deosebită în dezvoltarea de noi strategii în domeniul terapiilor farmacologice adjuvante și a noilor generații de stenturi cu eluare a medicamentelor (DES). [14 - 16] În ciuda tuturor progreselor în domeniu, pacienții cu diabet zaharat supuși revascularizării – atât chirurgicale, cât și prin intervenție coronariană percutanată (ICP) – continuă să aibă rezultate mai proaste în comparație cu omologii nediabetici. [17 - 19]

Pentru pacienții cu diabet, evaluarea mai multor parametri clinici, cum ar fi anatomia coronariană, complexitatea leziunilor, prezentarea clinică, funcția ventriculară stângă, comorbiditățile și preferința pacientului, poate ajuta la determinarea celei mai bune opțiuni de revascularizare (Fig. 17-1). [20] Ghidurile europene de revascularizare miocardică recomandă revascularizarea la toți pacienții stabili cu diabet zaharat și BC extinsă (Clasa I, nivel de evidență A). [21] Tipul de revascularizare este discutat în această secțiune, în principal pentru pacienții cu CAD stabilă; revascularizarea pacienților cu diabet zaharat în cadrul SCA este tratată în capitolul 22 .

CARACTERISTICI SPECIFICE ALE ATEROTROMBOZEI ASOCIATE DE DIABET

Pacienții diabetici constituie un subgrup de pacienți cu risc crescut de rezultate nefavorabile după PCI ca urmare a CAD mai severă și extinsă, precum și a unei rate mai mari de restenoză. [19, 22, 23] În plus, pacienții diabetici sunt caracterizată prin stări protrombotice și proinflamatorii induse de o varietate de tulburări metabolice care pot duce, printre alte complicații, la creșterea vulnerabilității plăcii, a reactivității plachetare și a complicațiilor trombotice după PCI. Registrul EVASTENT, cu 1731 de pacienți tratați cu DES, a raportat că pacienții cu diabet zaharat și CAD multivesel au avut cel mai mare risc de tromboză a stentului (ST) - 4,3% la 1 an. [24]

Hiperglicemia, rezistența la insulină și stresul oxidativ sunt anomaliile majore ale mecanismelor de reglare care contribuie la disfuncția căilor moleculare extracelulare și intracelulare ale celulelor endoteliale, trombocitelor și factorilor coagulanți ai sângelui (pentru detalii, vezi capitolele 9) . și 10). [25, 26] În era bare-metal stent (BMS), cel mai evident efect advers al diabetului zaharat după PCI a fost prevalența crescută a restenozei [14, 16] cu DES-cel puțin, DES de prima generație. Deși diabetul rămâne un factor de risc pentru risc crescut de restenoză, un risc crescut de ST a devenit o considerație mai mare în contextul diabetului. [27] În consecință , diabetul a fost identificat ca un predictor independent al ST într-o varietate de studii care abordează utilizarea DES de prima generație (Fig. 17-2). [20]

CONSIDERAȚII METODOLOGICE LEGATE DE CORONARIAL PERCUTAN PROCEDE DE INTERVENȚIE ÎN DIABET

Au fost efectuate un număr mare de studii PCI, incluzând pacienți nediabetici și diabetici și utilizând obiective compozite, cum ar fi moartea, infarctul miocardic (IM), accidentul vascular cerebral, infarct miocardic al vasului țintă, revascularizarea repetată, revascularizarea vasului țintă (TVR), revascularizarea leziunii țintă (TLR), restenoza stentului, pierderea în stent, lumen tardiv și ST. Obiectivele intermediare angiografice , cum ar fi pierderea tardivă a lumenului și stenoza procentuală de diametru, atât în stent, cât și în segment, au fost bine acceptate ca obiective primare pentru proiectarea studiilor cu stent. [28] Obiectivele compozite sunt utilizate pe scară largă de către investigatori pentru a reduce dimensiunea necesară a eșantionului și durata urmăririi și sunt justificate prin rațiunea că tratamentul ar avea un impact direcțional comparabil pe spectrul de componente încorporate în obiectivele cheie compozite. [29] Interpretarea comparativului

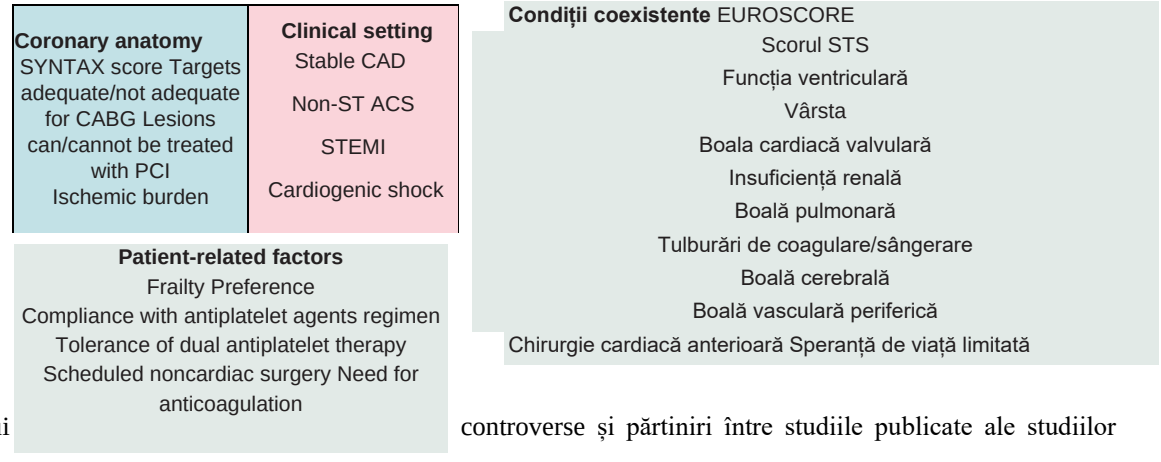


FIGURE 17-1 Parameters guiding the choice of revascularization strategy in diabetic patients. CABG = Coronary artery bypass grafting; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; STS = Society of Thoracic Surgeons; SYNTAX = Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery trial. *(Modified from Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP: Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients,* Eur Heart J *32:2748-2757, 2011.)*

efectele tratamentului controverse și părtiniri între studiile publicate ale studiilor

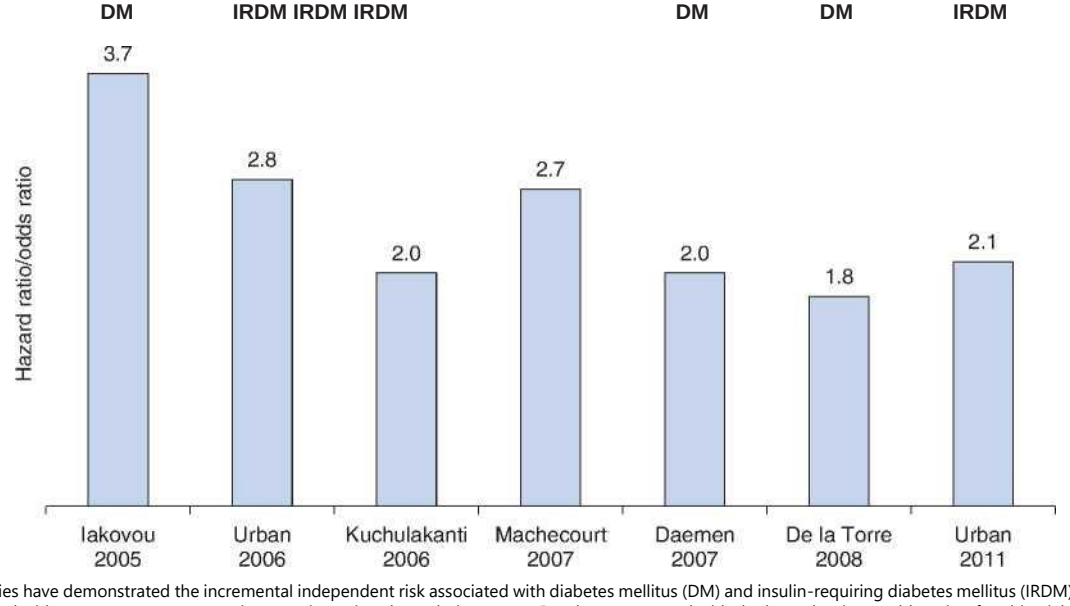


FIGURE 17-2 Studies have demonstrated the incremental independent risk associated with diabetes mellitus (DM) and insulin-requiring diabetes mellitus (IRDM) for stent thrombosis among patients treated with percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents. Results are reported with the hazard ratio or odds ratio of multivariable analyses. *(Modified from Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP: Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients,* Eur Heart J *32:2748-2757, 2011.)*

asupra obiectivelor compozite ar putea fi o provocare pentru clinicienii care încearcă să definească cea mai bună strategie pentru aplicarea clinică. [30] Au fost sugerate trei întrebări pentru a ajuta clinicienii în luarea deciziilor cu pacienții lor în timp ce interpretează rezultatele studiilor clinice: (1) Sunt componentele obiectivului compus de importanță similară pentru pacienți? (2) Fiecare componentă a punctului final compus a avut loc cu frecvențe similare? (3) Se poate fi sigur că efectele componente au reduceri similare ale riscului relativ? Dacă răspunsurile la toate aceste întrebări sunt „da", clinicienii ar putea folosi cu încredere obiectivele compozite ca bază principală pentru luarea deciziilor. În caz contrar, punctele finale individuale ale componentelor ar trebui utilizate ca bază pentru luarea deciziilor. [31]

În mod similar cu numărul crescut de studii randomizate controlate (RCT) care au fost efectuate în ultimele decenii, au fost dezvoltate noi modele de meta-analiză , cum ar fi compararea directă (head-to-head) RCT și combinația indirectă RCT. Având în vedere metodologiile
descrise aici, cititorii ar trebui să fie conștienți de potențialele care evaluează eficacitatea sau siguranța diferitelor opțiuni de revascularizare în subgrupuri de pacienți, cum ar fi cei cu diabet.

STRATEGIE CONSERVATORĂ

Puține studii au comparat strategia conservatoare versus procedurile de revascularizare la pacienții cu CAD. Studiul de medicină , angioplastie sau chirurgie (MASS II) RCT a comparat la 611 pacienți - dintre ei 190 de pacienți cu diabet - trei opțiuni terapeutice (management medical, angioplastie și bypass coronarian [CABG]) cu o urmărire de 5 ani. În rândul pacienților diabetici, cei tratați cu angioplastie sau intervenție chirurgicală au avut o mortalitate mai mică de 2 până la 5 ani, comparativ cu cei care au primit tratament medical singur (P = 0,039). [32] Singurul studiu care sa concentrat în mod specific pe pacienții diabetici a fost angioplastia bypass

TABELUL 17-1 Rezumatul istoricului de intervenție coronariană percutanată

AN	PASI IMPORTANTI IN INTERVENȚIA CORONARIAN PERCUTANĂ
1977	Prima angioplastie coronariană percutanată
1986	Prima implantare BMS
1993	Superioritatea BMS față de balon documentată
1996	Adoptarea terapiei antiplachetare duale după BMS pentru a preveni ST
2002	Superioritatea DES față de BMS în termeni de restenoză a fost documentată
2002	Aprobarea SES în Europa
2003	Aprobarea SES de către FDA
2003	Superioritatea PES față de BMS documentată
2004	Aprobarea PES de către FDA
2005	Superioritatea SES față de PES documentată la pacienții cu diabet zaharat în ceea ce privește restenoza
2007	Superioritatea SES față de BMS documentată la pacienții cu diabet zaharat în ceea ce privește rezultatele clinice
2008	Aprobarea ZES de către FDA
2008	Aprobarea EES de către FDA
2011	Neinferioritatea EES versus SES documentată la pacienții cu diabet zaharat
2012	Superioritatea BES cu polimer biodegradabil față de BMS documentată la pacienții cu STEMI
2012	IPD sugerează îmbunătățirea siguranței și eficacității cu polimerul biodegradabil DES versus polimer durabil SES

BES = Stent cu eluare de biolimus; EES = stent cu eluare de everolimus; FDA = US Food and Drug Administration; IPD, date individuale ale participantului; PCI = intervenție coronariană percutanată; PES = stent cu eluție de paclitaxel; SES = stent cu eluție de sirolimus; STEMI = ST- supradenivelare MI; ZES = stent cu eluție de zotarolimus.

Studiul Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D), care a înrolat 2368 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 și CAD stabilă confirmată prin angiografie (stenoză > 50% cu test de stres pozitiv sau > 70% cu simptome clasice). Pacienții cu simptome instabile, boală coronariană principală stângă, nivel al creatininei mai mare de 2,0 mg/dL (177 μ mol/L), un nivel al hemoglobinei glicate de peste 13,0%, insuficiență cardiacă clasa III sau IV sau PCI sau CABG în ultimele 12 luni au fost excluși. Pacienții au fost randomizați la tratament cu terapie medicală optimă plus revascularizare imediată comparativ cu terapia medicală optimă singură, cu modul de revascularizare (PCI sau CABG) selectat înainte de randomizare. Grupul de revascularizare a inclus pacienți tratați cu PCI (n = 765) și cu CABG (n = 347). Acest studiu a arătat că terapia medicală intensivă singură nu a fost semnificativ diferită de revascularizarea imediată plus terapia medicală intensivă în ceea ce privește MACE (deces, IM și accident vascular cerebral) după 5 ani de urmărire (77,2% pentru grupul de revascularizare față de 75,9% pentru grupul medical, P = 0,70). Ratele de supraviețuire corespunzătoare au fost de 88,3%, respectiv 87,8%. [17] O analiză secundară a arătat că pacienții selectați pentru a face CABG – adică cei cu boală mai avansată – au obținut un beneficiu din revascularizare în ceea ce privește MACE (22,5% CABG față de 30,4% terapie medicală, P = 0,01). La cei aleși să sufere PCI, tratamentul medical părea a fi o strategie adecvată de primă linie, în special la cei cu CAD mai puțin severă. De remarcat, 23% dintre cei alocați inițial terapiei medicale au suferit revascularizare în decurs de 5 ani. [33] Strategia de intervenție a redus apariția simptomelor și a revascularizării la 3 ani - rate mai scăzute de agravare a anginei pectorale (8% față de 13%, P < 0,001), noua angină (37% față de 51%, P = 0,001) și revascularizare coronariană (18% față de 33%, P < 0,0% față de 0,01) 58%, P = 0,003). Cu toate acestea, rezultatele BARI 2D pot fi dificil de reprodus în practica clinică, deoarece pacienții au fost foarte aderenți la tratamentul medical , majoritatea atingând toate obiectivele terapeutice de prevenție secundară. O analiză secundară a BARI 2D a arătat că, independent de tipul de revascularizare, revascularizarea completă a fost asociată cu rate mai mici de MACE. [12]

În concluzie, la pacienții diabetici cu risc scăzut (de exemplu, CAD moderată la angiografia coronariană, simptome stabile, funcție ventriculară stângă și renală normală) cu complianță excelentă la terapia medicală, o strategie inițial conservatoare este o opțiune valoroasă. Cu toate acestea, rezultatele RCT nu pot fi extrapolate la pacienții cu risc mai mare, la cei cu SCA sau la pacienții cu anatomie coronariană necunoscută. Independent de strategia de revascularizare, managementul medical optim, așa cum este descris în capitolele 12 până la 16 , rămâne piatra de temelie a tratamentului.

INTERVENȚIE CORONARĂ PERCUTANĂ

Considerații generale

În ultimii ani, îmbunătățirile în tehnicile și designul stentului coronarian au produs rezultate clinice îmbunătățite, iar PCI a devenit opțiunea terapeutică majoră pentru revascularizarea coronariană (Tabelele 17-1 și 17-2). După introducerea angioplastiei cu balon de către Grüntzig în 1977, leziunile coronare au fost potențial tratabile cu dilatarea cu balon, ducând la restabilirea fluxului. [34] Prima implantare umană a unui stent a fost efectuată de Sigwart în Elveția în 1987. [35] Comparativ cu angioplastia cu balon, BMS-urile au dus la a

TABELUL 17-2 Tipuri de stenturi coronariene

			BIODEGRADABLE
	COMPANIE	SUBSTANTA	POLIMER
Stenturi metalice goale	Multiple		
Stenturi bioactive			
TITAN	HexaCath		
Prima generație eluarea medicamentului stenturi			
CYPHER	Cordis	Sirolimus	
TAXUS	Boston Ştiinţific	Paclitaxel	
Stenturi cu eluare de medicamente de generație mai nouă			
PROMUS	Boston Ştiinţific	Everolimus	
EFORT	Medtronic	Zotarolimus	
XIENCE	Stareţ Vascular	Everolimus	
HOTARAT	Medtronic	Zotarolimus	
BIOMATRIX	Biosenzori	Biolimus	X
ORSIRO	Biotronik	Sirolimus	X
NOBORI	Terumo	Biolimus	X
Schele bioabsorbabile			
ABSORBI	Stareţ Vascular	Everolimus	X

rata de restenoză angiografică mai mică și o supraviețuire mai bună fără evenimente. [36–38] Cu toate acestea, unele preocupări cu privire la restenoza în stent relevantă clinic cu BMS au apărut din cauza fenomenului procesului neointimal. [39, 40] În consecință, dispozitivele DES au fost dezvoltate cu agenți antiproliferativi acoperiți care inhibă hiperplazia, în special a -celulelor musculare netede, și reduc restenoza în stent și nevoia de TLR. [41] Acest beneficiu al stenturilor cu eluție de sirolimus (SES) a fost observat și la subgrupul de pacienți cu diabet în studiul SIR IUS, deși dimensiunea efectului a fost mai puțin evidentă la cei cu diabet care necesită tratament cu insulină. [42] Superioritatea DES în ceea ce privește restenoza în stent a fost observată și cu stenturile cu eluție de paclitaxel (PES) în studiile TAXUS. [43] DES au schimbat dramatic abordarea tratamentului CAD, în special la pacienții cu boală multivasală, reducând nevoia de proceduri chirurgicale. [40, 44] Riscul de ST și -consecințele sale dramatice, cum ar fi IM sau decesul, a fost o sursă lungă de dezbateri și preocupări legate de utilizarea DES. [45–47] Apariția ST a fost atribuită unei endotelizări întârziate a traverselor metalice permanente. [27, 45] Cu toate acestea, analizele de date cumulate din RCT nu au arătat a risc crescut semnificativ de ST cu utilizarea DES în comparație cu BMS, chiar și la pacienții cu diabet zaharat și cei cu SCA. [48–50] Un risc crescut de deces și IM a fost observat la întreruperea tratamentului cu clopidogrel după implantarea DES, [51] de asemenea la pacientii cu diabet zaharat, independent de stentul implantat (BMS sau DES). [52, 53] Deși riscul de ST este în prezent scăzut, este o problemă majoră, în special în rândul pacienților cu diabet zaharat, și a determinat investigarea unor terapii antitrombotice și antiagregante plachetare eficiente (vezi discuția despre tratamentul farmacologic adjuvant mai târziu în acest capitol), precum și dispozitive stent coronariene mai eficiente, cum ar fi DES de nouă generație care utilizează polimeri bioabsorbabili, ABS, B, Clabot, California.

Stenturi Bare-Metal versus Stenturi cu eliberare de medicamente

Mai multe registre, RCT și meta-analize combinate au comparat BMS cu DES la pacienții cu diabet zaharat în ceea ce privește eficacitatea (revascularizare redusă) și siguranță (deces, IM și ST) (Tabelul 17-3). Utilizarea DES în comparație cu

TABEL 17-3 Studii care compară stenturile cu eliberare de medicamente cu stenturile metalice goale la pacienții cu diabet zaharat

PROCES	AN	NUMĂR	URMARE	MORTALITATEA	TLR	MACES	DEFINIT SAU PROBABIL ST
RCT care compară BMS cu DES la pacienții cu diabet							
SES versus BMS							
DIABETUL [55]	2007	160	24 de luni	2,6% față de 3,8%	7,7% față de 35,0% *	12,8% față de 41,3% *	3,8% față de 1,3%
DESERT [56]	2008	150	12 luni	4,4% față de 2,9%	5,9% față de 30,0% *	22,1% față de 40,0% *	1,5% față de 1,4%
SCORPIUS [57]	2007	200	12 luni	5,0% față de 4,0%	5,3% față de 21,1% *	14,7% față de 35,8% *	2,1% față de 2,2%
DECODIFICARE [58]	2008	83	12 luni	0 față de 6,9%	13,0% față de 34,5% *	24,8% față de 41,4% *	0% față de 0%
SIRIUS [42]	2004	279	9 luni	N / A	6,9% față de 22,3% *	9,2% față de 25,0% *	0,7% față de 0,8%
RAVEL [59]	2004	44	12 luni	5,3% față de 4,0%	0% față de 32% *	10,5% față de 48,0% *	0% față de 0%
SES-SMART [60]	2005	74	8 luni	0% față de 2%	17,0% față de 31%	24,0% față de 38,0%	3,0% față de 4,0%
PES versus BMS							
ORIZONTURI- AMI [61]	2011	478	12 luni	6,1% față de 7,2% *	5,2% față de 11,2% *	13,5% față de 21%	3,1% față de 4,5%
TAXUS-IV [62]	2005	318	12 luni	1,9% față de 2,5% *	7,4% față de 20,9% *	15,6% față de 27,7% *	N / A
Studii de cohortă care compară DES versus BMS la pacienții cu diabet							
SES versus BMS							
CERCETARE și T-SEARCH [63]	2007	458	24 de luni	13,3% față de 9,8%	15,3% față de 19,5%	28,9% față de 29,7%	4,4% față de 0,8%
PES versus BMS							
CERCETARE și T-SEARCH [63]	2007	502	24 de luni	11,5% față de 9,8%	9,7% față de 19,5% *	21,2% față de 29,7%	2,0% față de 0,8%
DES versus BMS							
Minha et al [64]	2011	1806	48 de luni	13,0% versus 17,1% *	10,0% față de 15,5% *	28,6% față de 35,0% *	N / A
Analize de date cumulate care compară DES versus BMS la pacienții cu diabet							
				MORTALITATEA	TLR	MI	DEFINIT SAU PROBABIL ST
SES versus BMS							
Spaulding et al [48]	2007	428	48 de luni	4,4% versus 12,2% *	N / A	6,5% față de 8,2%	6,6% față de 3,9%
Stettler et al [53]	2008	3852	N / A	HR 0,88 (95% CI 0,55-1,30)	HR 0,29 (95% CI 0,19-0,45) *	HR 0,68 (95% CI 0,43-1,12)	HR 0,72 (IC 95% 0,04-10,8)
Bangalore et al [54]	2012	22.855 pacient-ani		HR 1,00 (95% CI 0,73-1,39)	HR 0,34 (95% CI 0,25-0,44) *	HR 0,71 (95% CI 0,49-1,05)	HR 0,64 (IC 95% 0,36-1,14)
PES versus BMS							
Kirtane et al [65]	2008	827	48 de luni	8,4% față de 10,3%	12,4% față de 24,7% *	6,9% versus. 8,9%	1,4% față de 1,2%

TABEL 17-3 Studii care compară stenturile cu eliberare de medicamente cu stenturile metalice goale la pacienții cu diabet zaharat — continuare

				MORTALITY	TLR	MI	DEFINITE OR PROBABLE ST
Stettler et al[53]	2008	3852	NA	HR 0.91 (95% CI 0.60-1.38)	HR 0.91 (95% CI 0.26-0.56)*	HR 0.85 (95% CI 0.54-1.43)	HR 3.54 (95% CI 0.23-78.6)
Bangalore et al[54]	2012	22,855 patient-years		HR 0.96 (95% CI 0.70-1.38)	HR 0.46 (95% CI 0.34-0.63)*	HR 0.82 (95% CI 0.55-1.22)	HR 0.78 (95% CI 0.45-1.54)
DESs versus BMSs							
Kumbhani et al[66]	2008	2951	12 months	HR 0.64 (95% CI 0.32-12.8)	HR 0.35 (95% CI 0.27-0.46)*	HR 0.57 (95% CI 0.32-0.99)*	HR 0.41 (95% CI 0.13-1.27)

CI = Confidence interval; HR = hazard ratio; NA = not applicable.
*P < 0.05.

BMS reduce dramatic riscul revascularizării repetate și nu are un efect dăunător evident – și poate fi chiar benefic – în ceea ce privește reducerea MI sau ST. Cea mai consecventă analiză a fost efectuată cu utilizarea datelor de la 22.844 de pacienți cu diabet zaharat din 42 RCT și a raportat o reducere semnificativă a TVR (37% față de 69%) cu DES în comparație cu BMS. [54] Figura 17-3 arată probabilitatea cumulativă de ST la pacienții cu diabet zaharat tratați cu DES sau BMS pe baza rezultatelor unei meta-analize a 11 RCT. [50] Diferența de ST foarte târziu (> 1 an) nu a fost semnificativă între DES și BMS. În consecință, ghidurile europene actuale privind revascularizarea miocardică recomandă DES ca dispozitiv de elecție pentru pacienții diabetici supuși PCI (Clasa I, Nivelul de Recomandare A). [21] Pe de altă parte, ghidurile recente din SUA privind managementul CAD stabile nu menționează o recomandare specifică cu privire la subtipul dispozitivului PCI pentru revascularizarea pacienților diabetici. [67]

Stenturi cu eliberare de medicamente

DES trebuie să fie considerate ca tratament de primă linie pentru pacienții diabetici și nediabetici supuși ICP. Tabelul 17-4 rezumă RCT și meta-analize care au evaluat rezultatele clinice la pacienții cu diabet zaharat tratați cu DES (adică SES [CYPHER; Cordis, Miami Lakes, Florida] și PES [TAXUS; Boston Scientific, Natick, Massachusetts]). S-a raportat că toate DES sunt sigure și eficiente la pacienții cu diabet zaharat, în special în reducerea TVR,

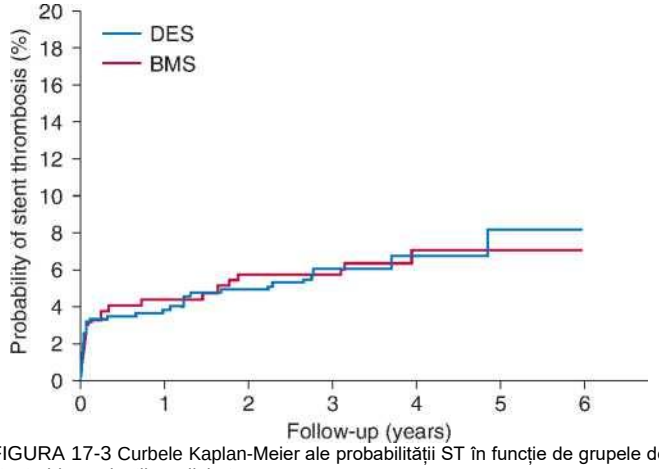


FIGURA 17-3 Curbele Kaplan-Meier ale probabilității ST în funcție de grupele de stenturi la pacienții cu diabet. *(Modificat de la De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C și colab.: Meta-analiză care compară eficacitatea și siguranța stenturilor cu eliberare de droguri de prima generație cu stenturile metalice goale la pacienții cu diabet zaharat supuși intervenției coronariene percutanate primare,* Am J Cardiol *111:1295-1304,) 2.*

și nu sunt disponibile dovezi care să recomande utilizarea preferențială a unuia dintre dispozitivele DES disponibile la astfel de pacienți. [68] Au persistat unele preocupări cu privire la riscul ST foarte tardiv asociat cu DES. Dacă ratele ST variază între diferitele DES rămâne controversat, deoarece niciun RCT nu a fost suficient de puternic pentru a trage concluzii și amploarea acestor studii a fost diferită [27] ; prin urmare, au fost dezvoltate DES de nouă generație cu medicamente noi și/sau polimeri biodegradabili. În general, DES-urile de generație mai nouă (stent cu everolimus-eluting [EES; Xience V, Abbot Vascular, Santa Clara, California; PROMUS, Boston Scientific]) par să transmită rezultate superioare în comparație cu DES-urile de prima generație și sunt eficiente în prevenirea restenozei. [44,69,70] Cu toate acestea, încă persistă unele dezbateri cu privire la pacienții cu diabet care necesită tratament cu insulină, deoarece avantajul clinic al EES nu este pronunțat la această populație. [71]

Noul design al DES-urilor secundare cu polimeri bioabsorbabili permite restabilirea proprietăților biologice ale vasului [72] și ar putea fi deosebit de avantajos la pacienții cu diabet zaharat din cauza riscului crescut subiacent de evenimente trombotice. [73,74] Datele disponibile în populația generală au arătat neinferioritatea sau chiar un avantaj al -stenturilor biodegradabile (stenturi cu eluție de biolimus) în comparație cu SES-urile în ceea ce privește reducerea TVR, MI și ST. [75-77] Cu toate acestea, sunt necesare mai multe date pentru a defini beneficiul potențial pe termen lung al DES-urilor biodegradabile la pacienții cu diabet.

Intervenție coronariană percutanată versus by-pass

Modalitatea optimă de revascularizare la pacienții cu CAD multivasale a fost o sursă de dezbatere timp de decenii la pacienții cu diabet zaharat, iar această dezbatere este de așteptat să continue cu noua era a stenturilor DES și a terapiilor antitrombotice și antiplachetare. [78] În această secțiune, luăm în considerare studiile care au abordat problema revascularizării la pacienții diabetici cu CAD multivasale (PCI versus CABG). Tabelele 17-5 și 17-6 rezumă rezultatele din RCT, meta-analize și registre. Discutăm în detaliu două studii majore în domeniu.

SYNTAX RCT a comparat PCI (PES) versus CABG la pacienții cu diabet zaharat și o populație totală de studiu de 1800 de pacienți cu CAD principal și/sau multivasal stâng. Rezultatele nu au fost diferite din punct de vedere statistic în ceea ce privește obiectivul final compozit primar la 1 an (deces, accident vascular cerebral, IM) între ambele metode de revascularizare la pacienții nediabetici (6,8% CABG versus 6,8% PES, *P* = 0,97) și la pacienții diabetici (10,3% CABG versus 10,1% = 0,96 *PES*). [79] Cu toate acestea, în analizele de subgrup, mortalitatea a fost mai mare după PES la pacienți

TABEL 17-4 Studii care compară diferite stenturi cu eliberare de medicamente la pacienții cu diabet zaharat

PROCES	AN	NUMĂR	Urmărirea maximă	MORTALITATEA	TLR	MACES	SF
RCT-uri care compară diferite DES la pacienții cu diabet							
SES versus PES							
ISAR-DIABET	2005	250	9 luni	3,2% față de 4,8%	6,4% față de 12,0%	N / A	N / A
DES DIABET [92]	2008	400	9 luni	0% față de 0,5%	2,0 * față de 7,5% *	2,0% față de 8,0% *	0,5% față de 0%
DES DIABET [93]	2010	400	48 de luni	3,0% față de 5,0%	7,5% față de 12,0%	11,0% față de 16%	4% față de 1,5%
DiabeDES [94]	2009	153	8 luni	2,6% față de 1,3%	6,5% față de 11,8%	7,9% față de 14,5%	0% față de 2,6%
Hong și colab . [95]	2010	169	36 de luni	3,5% față de 2,4%	2,4% față de 7,1%	5,9% față de 9,5%	1,2% față de 3,6%
Kim și colab . [96]	2008	169	6 luni	1,2% față de 1,2%	2,4% față de 4,8%	N / A	N / A
Napoli - DIABET [97]	2011	151	36 de luni	6,6% față de 4,0%	2,6% față de 9,3%	13,2% față de 17,5%	1,3% față de 0%
SIRTAX [18]	2008	201	24 de luni	8,3% față de 10,8%	7,4% față de 17,2% *	14,8% față de 25,8% *	0,9% față de 3,2%
ZES versus PES							
STRADA IV [98]	2009	477	12 luni	0,0% față de 0,9%	6,9% față de 5,8%	6,9% față de 7,2	0,9% față de 0,4%
Napoli - DIABET [97]	2011	150	36 de luni	5,3% față de 4,0%	18,7% față de 9,3%	35,6% față de 17,5% *	4,0% față de 0%
ZES versus SES							
Napoli - DIABET [97]	2011	151	36 de luni	5,3% față de 6,6%	18,7% față de 2,6%	35,6% față de 13,2% *	4,0% față de 1,3%
SORT-OUT III [99]	2011	337	18 luni	8,3% față de 5,4%	12,4% față de 1,2% *	18,3% față de 4,8% *	1,8% față de 0,0%
EES versus SES							
ESENȚĂ-DIABET [100]	2011	300	12 luni	1,3% față de 3,3% †	0,7% față de 2,6% †	2,0% față de 5,3% †	0,7% față de 0,7% †
EES versus PES							
DUHUL IV [101]	2010	1185	12 luni	1,6% față de 0,8% †	4,2% față de 4,7%	6,4% față de 7,1%	0,8% față de 1,3 *
Analize de date cumulate care compară diferite DES la pacienții cu diabet							
SES versus PES							
Mahmud et al [102]	2008	2422	12 luni	N / A	7,6% față de 8,6%	12,9% față de 15,4%	0,6% față de 1,5% *
Stettler et al [103]	2006	5455 persoane-ani		N / A	RIRR 0,86 (0,40-1,86)	RIRR 0,86 (0,21-1,71)	N / A
Mahmud et al [102]	2008	10156	12 luni	N / A	10,5% față de 10,5%	15,9% față de 16,9%	N / A
Kufner et al [104]	2011	1183	48 de luni	HR 1,04 (IC 95% 0,74-1,45)	HR 0,66 (95% CI 0,47-0,91)	N / A	HR 1,00 (95% CI 0,31-3,30)
				Mortalitatea	*TLR*	*MI*	*SF*
Stettler la al [53]	2008	3852	N / A	HR 0,95 (IC 95% 0,63-1,43)	N / A	HR 0,80 (95% CI 0,55-1,27)	HR 0,20 (95% CI 0,02-1,04)
PES versus SES							
Bangalore et al [54]	2012	22.855 pacient-ani		HR 0,97 (IC 95% 0,71-1,32)	HR 1,36 (95% CI 1,05 versus 1,82) *	HR 1,16 (95% CI 0,80-1,64)	HR 1,23 (95% CI 0,74-2,17)
EES versus SES							
Bangalore et al [54]	2012	22.855 pacient-ani		HR 0,83 (95% CI 0,45-1,41)	HR 0,81 (95% CI 0,46-1,27)	HR 0,74 (95% CI 0,32-1,46)	HR 0,85 (95% CI 0,36-2,02)
EES versus PES							
Stone și colab [105]	2011	1869	24 de luni	3,9% față de 2,9%	5,5% față de 6,1%	4,2% față de 4,9%	1,6% față de 2,0%
Bangalore et al [54]	2012	22.855 pacienți ani		HR 0,86 (95% CI 0,47-1,45)	HR 0,60 (95% CI 0,33-0,93)	HR 0,64 (95% CI 0,28-1,19)	HR 0,69 (95% CI 0,29-1,55)

EES = stent cu eluție de everolimus; RIRR = raportul ratei de incidență; ZES = stent cu eluție de zotarolimus. *P < 0,05 pentru procesul de superioritate. / *P*> 0,05 pentru studiul de non-inferioritate.

cu diabet zaharat și leziuni foarte complexe (13,5% PCI față de 4,1% CABG, *P* = 0,04) și PES au dus la TVR mai mare la pacienții cu diabet (20,3% față de 6,4% CABG, *P*> 0,001). Urmărirea SYNTAX la 3 ani a arătat că pacienții cu diabet tratați inițial cu PCI-PES au prezentat un risc mai mare de MACE (37,0% PES față de 22,9% CABG, *P* = 0,002) sau revascularizări repetate (28,0% PES).

comparativ cu 12,9% CABG, *P*< 0,001) comparativ cu grupul tratat cu CABG. [80] După excluderea obiectivului final al componentei TVR cu mai puțin impact clinic, obiectivul final compus de deces, accident vascular cerebral și IM nu a fost diferit statistic între grupuri (16,3% pentru PCI față de 14,0% pentru CABG, *P* = 0,53). Autorii au concluzionat că PCI ar putea fi preferată pentru pacienții cu mai puțin complexă stânga principală și/sau cu trei vase

TABELUL 17-5 Analiza grupată a studiilor care compară intervenția coronariană percutanată versus chirurgia de bypass coronarian la populația de pacienți cu diabet zaharat și boală coronariană multivasală

STUDIU DESIGN	AN	POPULAȚIA DIABETICĂ	Urmărire (ANI)	EFECTUL TRATAMENTULUI ASUPRA REZULTATELOR
IPD din 4 RCT [106]	2008	275 cu PCI (BMS) și 268 cu CABG	5	Mortalitate similară (7,9% față de 12,4%, *P* = 0,09) și MACE (21,4% față de 20,9%, *P* = 0,9), dar revascularizare crescută cu PCI (29,7% față de 9,2%, *P* < 0,001)
IPD din 10 RCT [17]	2009	618 cu PCI (BMS sau balon) și 615 cu CABG	Mediană 5,9	Reducerea mortalității cu CABG (HR 0,70, 95% CI 0,56-0,87)
IPD din 3 registre [107]	2012	846 cu PCI (DES sau BMS) și 915 cu CABG	Mediană 5,5	Reducerea mortalității (HR 0,70, 95% CI 0,55-0,88) și a MACE (HR 0,71, 95% CI 0,57-0,89), dar revascularizare crescută cu PCI (HR 4,55, 95% CI 3,27-6,32)

IPD = Date individuale ale participantului; MACE = eveniment cardiovascular advers major (deces, IM sau accident vascular cerebral).

TABELUL 17-6 Studii controlate randomizate recente care compară intervenția coronariană percutanată versus intervenția chirurgicală de bypass coronarian la populația de pacienți cu diabet și boală coronariană multivasală

STUDII	AN	POPULAȚIA DIABETICĂ	FOLLOW UP (ANI)	EFECTUL TRATAMENTULUI ASUPRA REZULTATELOR
SINTAXA [79]	2009	452 de pacienți (221 tratați cu CABG și 231 tratați cu PES)	1	Moarte de orice cauză, CVA, IM: 10,3% CABG versus 10,1% PES (P = 0,96) Rata de revascularizare: 6,4% CABG versus 20,3% PCI (P < 0,001)
CARDIA [108]	2010	510 pacienți (254 tratați cu CABG și 256 tratați cu PCI, inclusiv BMS și DES)	1	Rata compozită a decesului, IM, CVA: 10,5% CABG versus 13,0% PCI (HR 1,25, 95% CI 0,75-2,09, *P* = 0,39) Rate de deces, IM, CVA sau revascularizări repetate: 11,3% CABG versus 19,3% PCI (HR 1,77, 95% CI 1,11-2,82)
ARTE I și II [109]	2011	367 de pacienți (159 SES, 96 CABG, 112 BMS)	5	Rata MACE și CVA a fost semnificativ mai mare cu BMS (BMS 53,6% față de CABG 23,4% față de SES 40,5%, *P* < 0,01), dar nu și mortalitate (BMS 13,6% față de CABG 8,6% față de SES 9,0%, *P* > 0,05)
SINTAXA [80]	2011	452 de pacienți (221 tratați cu CABG și 231 tratați cu PES)	3	Deces de orice cauză, CVA, IM și TVR: 22,9% CABG față de 37,0% PES (P = 0,002) Rata de revascularizare: 12,9% CABG versus 28,0% pentru PES (P < 0,001)
LIBERTATEA [83]	2012	1900 de pacienți (947 tratați cu CABG și 953 tratați cu DES)	5	Deces din orice cauză, IM nonfatal sau AVC nonfatal: 18,7% pentru CABG față de 26,6% pentru PCI (P = 0,005)
CARDURI VA [110]	2013	198 (97 tratați cu CABG și 101 tratați cu DES)	2	Mortalitatea de orice cauză: 5,0% pentru CABG față de 21,0% pentru PCI (HR 0,30, 95% CI 0,11-0,80) IM nonfatal: 15,0% pentru CABG față de 6,2% pentru PCI (HR 3,32, 95% CI 1.07-10.30)

CVA = accident vascular cerebral.

leziuni (scoruri SYNTAX < 22), dar CABG ar trebui să fie opțiunea de elecție pentru pacienții cu boală coronariană principală stângă mai complexă sau boală anatomică a trei vase, în special pentru pacienții cu diabet. [81] Recent, a fost publicată urmărirea pe 5 ani a populației totale, iar rezultatele au confirmat că CABG ar trebui să fie alegerea pentru pacienții cu leziuni complexe (scoruri intermediare și mari SYN TAX) și că PCI este un tratament acceptabil pentru leziunile mai puțin complexe (scoruri SYNTAX scăzute). [82]

RCT FREEDOM a comparat PCI (DES) cu CABG la 1900 de pacienți diabetici cu CAD multivasale și a arătat un risc crescut de rezultat primar al MACE în grupul PCI comparativ cu grupul CABG după 5 ani de urmărire (26,6% față de 18,7%, *P* = 0,005). [83] CABG a fost superioară PCI în ceea ce privește o rată globală redusă de deces (16,3% față de 10,9%, *P* = 0,049) și IM (13,9% față de 6,0%, *P* < 0,001), dar inferioară PCI în ceea ce privește o rată mai mare a accidentelor vasculare cerebrale la 5 ani (2,4% în grupul PCG = 5,2% în grupul CAB *PG2* % 0,03). Cu toate acestea, dezbaterea persistă, deoarece opțiunea PCI a dat rezultate comparabile cu CABG în primii 2 ani de urmărire, curbele evenimentelor ulterior divergând în cele din urmă pentru a dezvălui un beneficiu absolut de supraviețuire la 5 ani de 5,4% pentru CABG (95% CI 1,5-9,2). Figura 17-4 rezumă constatările urmăririi pe 5 ani a studiilor SYNTAX și FREE DOM la pacienții cu diabet zaharat în funcție de complexitatea anatomică de bază. Ambele studii au raportat un beneficiu al tratamentului cu CABG la pacienții cu boală complexă (scor SYNTAX > 33 de puncte) în ceea ce privește reducerea finală compozită (deces, accident vascular cerebral, IM). La pacienții cu boală mai puțin complexă (scor SYNTAX < 22 de puncte), rezultatele PCI și CABG nu au diferit semnificativ, sugerând că PCI este o alternativă acceptabilă. La pacienții cu boală intermediară (scor SYN TAX 23 până la 32 de puncte), studiul FREEDOM a raportat un beneficiu al CABG neconfirmat în studiul SYNTAX, sugerând că „echipa inimii" ar trebui să discute un consens pentru tratamentul optim, incluzând atât chirurgi cardiaci, cât și cardiologi intervenționali.

În practica curentă, pacienții cu diabet zaharat și CAD multivasale ar trebui informați despre potențialul beneficiu de supraviețuire cu CABG, [32.] iar tratamentul ales ar trebui, în cele din urmă, să se bazeze pe preocupările și preferințele pacientului după o discuție în cadrul unei echipe cardiace multidisciplinare formată dintr-un chirurg cardiac și un cardiolog intervențional. [67 , 82] Această discuție de decizie comună în această etapă are scopul de a oferi

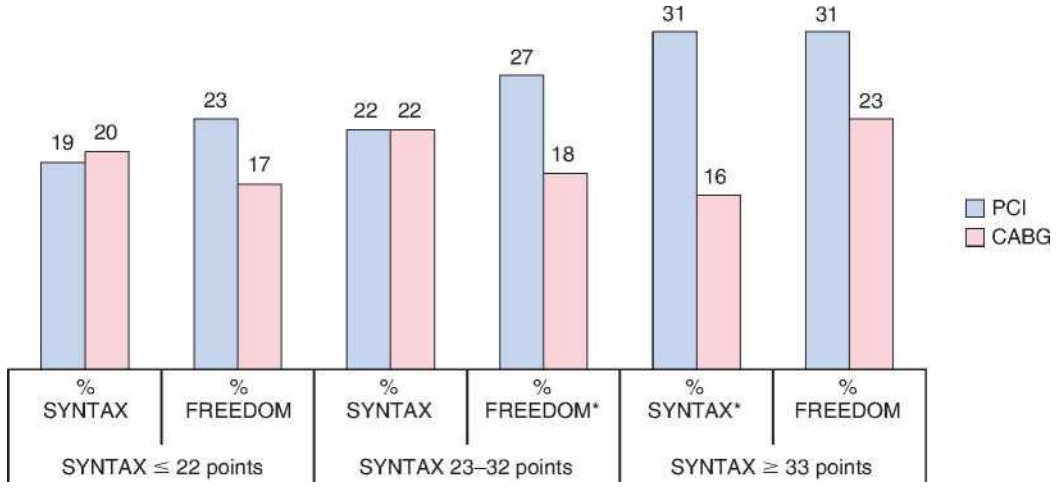


FIGURE 17-4 Five-year outcomes of patients with diabetes according to the anatomic lesion complexity (SYNTAX score) and revascularization treatment (PCI versus CABG). Binary event rates of the composite endpoint of death, stroke, and MI in the SYNTAX[111] and FREEDOM trials.[83] *P<0.05.

pacienților cele mai adecvate și bazate pe dovezi recomandări de tratament cu toată transparența dovezilor actuale disponibile. În general, strategia de revascularizare ar trebui să se bazeze și să fie ghidată de caracteristicile anatomice și clinice, precum și de scorul intervențional SYNTAX (http:// syntaxscore.com) și EUROSCORE chirurgical (www. euroscore.org) reflectând complexitatea și influența acesteia asupra rezultatelor anticipate din fiecare modalitate de revascularizare și riscurile acesteia. Recent a fost dezvoltat scorul SYNTAX II și estimează mortalitatea la 4 ani pentru fiecare tratament (PCI versus CABG). Scorul conține opt variabile: scorul anatomic SYNTAX, vârsta, clearance-ul creatininei, fracția de ejecție a ventriculului stâng, prezența CAD principală stângă neprotejată, boala arterială periferică, sexul feminin și boala pulmonară obstructivă cronică. Cu toate acestea, prezența diabetului nu a fost importantă pentru luarea deciziilor între CABG sau PCI. [84] Deși impactul DES de noua generație trebuie evaluat, pragul pentru CABG ar trebui să fie definitiv mai mic la pacienții diabetici decât la omologii lor nediabetici.

TRATAMENT FARMACOLOGIC ADUNCTIV

Rolul tratamentului antiplachetar la pacienții cu diabet zaharat și BC sau SCA cronic stabil este descris în capitolele 16. și 21 ; cele mai relevante constatări legate de PCI electivă sunt rezumate aici. La pacienții cu diabet zaharat și CAD, o durată mai lungă a terapiei cu clopidogrel (> 9 luni) după implantarea BMS sau DES a fost asociată cu o incidență mai mică a decesului sau a IM, comparativ cu pacienții care au întrerupt tratamentul în decurs de 6 luni și în decurs de 6 până la 9 luni. [52] Printre neutilizatorii de clo pidogrel , apariția decesului-IM sau deces nu a diferit semnificativ în funcție de tipul de stent. Într-o cohortă mare după implantarea DES, continuarea tratamentului cu clopidogrel (timp de cel puțin 24 de luni) a fost asociată cu o reducere a riscului de deces și deces sau IM, comparativ cu pacienții care au întrerupt tratamentul cu clopidogrel la 6 sau 12 luni. Cu toate acestea, autorii au - concluzionat că un RCT a fost necesar pentru a confirma cu siguranță durata optimă a clopidogrelului. [85] Terapiile antiplachetare duble sunt recomandate ca adjuvant la PCI, în special o doză de încărcare de acid acetilsalicilic (ASA) sau clopidogrel (600 mg) cu cel puțin 2 ore și, de preferință, cu 6 ore înainte de procedură. Doza zilnică de continuare pe termen lung trebuie să fie de 75 până la 150 mg

AAS și 75 mg clopidogrel; a fost propusă o doză de întreținere mai mare (150 mg) la pacienții cu risc trombotic ridicat (de exemplu, cei cu diabet). [21] Pacienții diabetici au mai frecvent un răspuns plachetar suboptim la clopidogrel, comparativ cu pacienții nediabetici. Din acest motiv, inhibitorii P2Y12 mai puternici (prasugrel și ticagrelor) pot fi de beneficiu deosebit la pacienții diabetici. Studiul Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) a fost un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, încrucișat, conceput pentru a efectua măsuri în serie de inhibare a trombocitelor la pacienții diabetici tratați cu (1) prasugrel (doză de încărcare de 60 mg și doză de întreținere de 10 mg) comparativ cu (2) doze de încărcare de 600 mg doză de întreținere de 150 mg). Prasugrel a fost asociat cu un grad mai mare de inhibare a trombocitelor (89,3% versus 27,7%, *P*< 0,0001), atât cu perioadele de încărcare, cât și cu perioadele de întreținere, comparativ cu clopidogrel. [86] Beneficiul prasugrelului a fost confirmat în Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel — Thrombolysis in Myocardial Infarc tion (TRITON-TIMI 38) la pacienții cu SCA, cu o reducere semnificativă a utilizării MACE relevante clinic în comparație cu clopidogrel. [87] Ticagrelor a fost evaluat în studiul PLATO (Study of Plate Let Inhibition and Patient Outcomes) la pacienții cu SCA în comparație cu clopidogrel. În ciuda populației cu diabet zaharat mai mare înscrisă în PLATO în comparație cu TRITON-TIMI 38, beneficiul observat la pacienții diabetici cu ticagrelor nu a atins semnificație statistică. [88] În timp ce inhibitorii P2Y12 mai noi (prasugrel și ticagrelor) sunt superiori clopidogrelului la pacienții cu diabet zaharat și SCA, nu sunt disponibile date comparative în cadrul PCI stabilă sau electivă și sunt necesare mai multe date pentru a recomanda terapie farmacologică adjuvantă specifică pentru pacienții diabetici supuși PCI.

În ceea ce privește anticoagulantele, bivalirudina a fost raportată a fi sigură și eficientă în reducerea mortalității cardiace la 30 de zile și 1 an la 593 de pacienți cu diabet zaharat și infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) supuși PCI primară, comparativ cu heparină nefracționată plus glicoproteina IIb//IIIa (inhibitorii GPIIb/IIIa receptorilor din subgrupul Harmonizator cu analiza subgrupului de inhibitori ai GPIIb/IIIa). studiu de ascularizare și stenturi în infarctul miocardic acut (HORIZONS-AMI). [89] Inhibitorii GPIIb-IIIa trebuie utilizați în situații complexe (trombus, flux lent, vas

închidere, proceduri elective foarte complexe) în proceduri elective și a demonstrat o reducere a mortalității atunci când este utilizat la pacienții cu diabet zaharat în contextul SCA. [90] Trebuie definit rolul actual al acestor agenți în stabilirea inhibitorilor P2Y12 puternici și a anticoagulantelor mai noi.

În cele din urmă, un RCT care a comparat terapia dual antiplachetă cu terapia triplă antiplachetă (adică, aspirina, clopidogrel și cilostazol) la 400 de pacienți cu diabet zaharat tratați cu DES a arătat o scădere a restenozei cu stent la 6 luni (8,0% față de 15,6%, *P* = 0,033,0% ver. *P* = 0,034). [91] Deși cilostazolul nu este disponibil comercial în majoritatea statelor europene, este disponibil în Statele Unite, deși nu este aprobat pentru această indicație . Aceste constatări trebuie să fie replicate într-o populație mai mare.

STRATEGII VIITORIALE PENTRU ÎMBUNĂTĂŢIREA REZULTATELOR INTERVENŢIEI CORONARIANE PERCUTANE

În ceea ce privește dispozitivele medicale, datele inițiale încurajatoare din utilizarea schelelor bioabsorbabile sugerează că acest dispozitiv poate îmbunătăți și mai mult rezultatele legate de PCI, cum ar fi ST și vasul țintă MI. Cu toate acestea, niciun compromis în ceea ce privește eficacitatea (adică restenoza și TVR) nu va fi acceptabil, în special la populația diabetică. Prin urmare, sunt necesare RCT la scară largă împotriva DES convenționale mai noi înainte ca această tehnologie să poată fi aplicată pe scară largă. Dezvoltarea inhibitorilor P2Y12 mai noi a îmbunătățit definitiv rezultatele pacienților cu diabet zaharat și SCA supuși PCI. Sunt necesare studii suplimentare pentru a investiga dacă un beneficiu poate fi prezent și pentru pacienții cu diabet zaharat și CAD stabil. În plus, sunt în dezvoltare medicamente care implică noi molecule promițătoare care inhibă funcția trombocitară, cum ar fi ramatroban și terutroban (inhibitori ai receptorilor de tromboxan) și picotamidă și ridogrel (inhibitori combinați de tromboxan sintetază și blocanți ai receptorilor) și ar putea deschide noi posibilități terapeutice pentru pacienții diabetici cu CAD.

În ceea ce privește strategia de revascularizare, mecanismele beneficiului aparent de supraviețuire la pacienții diabetici cu CAD avansate trebuie încă înțelese. În viitor, acest lucru poate permite selectarea celei mai bune strategii de revascularizare pentru pacientul diabetic individual. Prevenția secundară agresivă bazată pe controlul strict al factorilor de risc cardiovascular asociați și pe ținta optimă încă de definită a - controlului metabolismului glucozei rămâne piatra de temelie a tratamentului pacienților diabetici cu CAD, independent de strategia de revascularizare.

REZUMAT

Pacienții diabetici constituie un subgrup de pacienți cu risc crescut de rezultate nefavorabile după PCI din cauza bolii coronariene mai severe și extinse, precum și a ratelor mai mari de restenoză și ST. Îmbunătățirile tehnicilor și designului în stentarea coronariană au dus la rezultate clinice îmbunătățite, iar PCI a devenit opțiunea terapeutică majoră pentru revascularizarea coronariană la pacienții cu diabet zaharat. DES au schimbat dramatic abordarea tratamentului CAD, în special la pacienții cu boală multivasală, reducând restenoza stentului și nevoia pentru proceduri chirurgicale. La pacienții diabetici cu risc scăzut, cu respectarea excelentă a terapiei medicale, o strategie conservatoare inițială este o opțiune valoroasă. La pacienții cu diabet zaharat și CAD multivasale, PCI ar putea fi preferată pentru pacienții cu leziuni mai puțin complexe, dar CABG ar trebui să fie opțiunea de elecție pentru pacienții cu boală coronariană principală stângă mai complexă sau boală anatomică cu trei vase.

Referințe

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al: Prevalența globală a diabetului: estimări pentru anul 2000 și proiecții pentru 2030, *Diabetes Care* 27(5):1047 – 1053, 2004.
2. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG și colab: Rate de evenimente cardiovasculare la indivizii diabetici și nondiabetic cu și fără aterotromboză stabilită (din Registrul REDUCTION of Atherothrombosis for Continued Health [REACH]), *Am J Cardiol* 105(5):667 – 671, 2010.
3. Booth GL, Kapral MK, Fung K și colab.: Relația dintre vârstă și bolile cardiovasculare la bărbați și femei cu diabet zaharat în comparație cu persoanele non-diabetice: un studiu de cohortă retrospectiv bazat pe populație , Lancet 368 (9529):29-36 , 2006.
4. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS și colab.: Stentul cu eluție de medicamente sau bare-metal la pacienții cu diabet zaharat : rezultate din Massachusetts Data Analysis Center Registry, *Circulation* 118 (22): 2277 – 2285, 2008, 7p după 85.
5. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes, *JAMA* 298(7):765 – 775, 2007.
6. Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ și colab.: Tendințe în factorii de risc cardiovascular la persoanele cu și fără diabet zaharat în Framingham Heart Study, *Circulation* 120(3):212 – 220, 2009.
7. O ' Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al: O strategie invazivă sau conservatoare la pacienții cu diabet zaharat și sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate, *JAm Coll Cardiol* 60(2):106 – 111, 2012.
8. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA și colab: Rezultate la pacienții cu diabet zaharat supuși intervenției coronariene percutanate în epoca actuală: un raport din studiul Prevention of RESte nosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO), *Circulation* 109(4):476 – 480, 2004.
9. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP și colab.: Influența diabetului zaharat asupra rezultatului precoce și tardiv după angioplastia coronariană transluminală percutanată, *Circulation* 91(4):979 – 989, 1995.
10. Syed AI, Ben-Dor I, LiY, et al: Outcomes in diabetic versus nondiabetic patients who present with acute myocardial infarct and are treated with drug-eluting stents, *Am J Cardiol* 105 (6):819 – 825, 2010.
11. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al: Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement, *JAm Coll Cardiol* 32(7):1866 – 1873, 1998.
12. Schwartz L, Bertolet M, Feit F, et al: Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D), Circ *Cardiovasc Interv* 5 (2):166 – 173, 2012.
13. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS și colab: Influența diabetului zaharat asupra rezultatelor clinice acute și tardive după implantarea stentului coronarian, *JAm Coll Cardiol* 32(3):584 – 589, 1998.
14. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT: Coronary-artery Stents, *N Engl J Med* 354(5):483 – 495, 2006.
15. Beatt KJ, Morgan KP, Kapur A: Revascularizare la diabetici cu boală coronariană multivasală, *Heart* 90(9):999 – 1002, 2004.
16. Arjomand H, Turi ZG, McCormick D, et al: Percutaneous coronary intervention: historical perspectives , current status, and future directions, *Am Heart J* 146(5):787 – 796, 2003.
17. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM și colab.: Chirurgia de bypass a arterei coronare în comparație cu intervențiile coronariene percutanate pentru boala multivasală: o analiză în colaborare a datelor individuale ale pacienților din zece studii randomizate, *Lancet* 373(9670):1190 – 1197, 2009.
18. Billinger M, Beutler J, Taghetchian KR, și colab.: Rezultatul clinic de doi ani după implantarea de stenturi cu eluție de sirolimus și paclitaxel la pacienții diabetici, *Eur Heart J* 29(6):718 – 725, 2008.
19. Frobert O, Lagerqvist B, Carlsson J, și colab.: Diferențe în rata de restenoză cu diferite stenturi cu eluție de medicamente la pacienții cu și fără diabet zaharat: un raport de la SCAAR (Swedish Angi ography and Angioplasty Registry), *JAm Coll Cardiol* 53(18):1660 – 16069, .
20. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP: Concepte actuale privind revascularizarea coronariană la pacienții diabetici, *Eur Heart J* 32(22):2748 – 2757, 2011.
21. Wijns W, Kolh P, Danchin N, și colab.: Ghid privind revascularizarea miocardică, *Eur Heart J* 31 (20):2501 – 2555, 2010.
22. Mathew V, Holmes DR: Rezultatele la diabeticii supuși revascularizării: lung și scurt, *J Am Coll Cardiol* 40(3):424 – 427, 2002.
23. Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra rezultatelor pe termen lung în era stent cu eliberare de medicamente, *Am Heart J* 154(4):688 – 693, 2007.
24. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM și colab.: Factori de risc pentru tromboza stentului după implantarea de stenturi cu eluție de sirolimus la pacienții diabetici și nondiabetici: Registrul de cohorte EVASTENT Matched , *JAm Coll Cardiol* 50(6):501 – 508, 2007.
25. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, et al: Diabet și boli vasculare: patofiziologie, consecințe clinice și terapie medicală: Partea I, *Circulație* 108(12):1527 – 1532, 2003.
26. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, et al: Diabet și boli vasculare: fiziopatologie, consecințe clinice și terapie medicală: partea II, *Circulation* 108(13):1655 – 1661, 2003.
27. Holmes DR Jr., Kereiakes DJ, Garg S, et al: Stent thrombosis, *JAm Coll Cardiol* 56(17):1357 – 1365, 2010.
28. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R, și colab.: Puncte finale angiografice surogat în studiile cu stent cu eluare de medicamente: o evaluare sistematică bazată pe datele individuale ale pacientului din 11 studii randomizate, controlate, *JAm Coll Cardiol* 51(1):23 – 32, 2008.
29. Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al: Rezultate compozite în studiile randomizate: precizie mai mare, dar cu incertitudine mai mare? *JAMA* 289(19):2554 – 2559, 2003.
30. Tomlinson G, Detsky AS: Puncte finale compozite în studiile randomizate: nu există prânz gratuit, *JAMA* 303(3):267 – 268, 2010.
31. Gordon Guyatt DR, Maureen OMeade, Deborah JCook: Ghidul utilizatorilor pentru literatura medicală: un manual pentru clinică bazată pe dovezi, *ediția a doua a probelor JAMA,* 2008.
32. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA și colab.: Revascularizarea coronariană (chirurgicală sau percutanată) scade mortalitatea după primul an la subiecții diabetici, dar nu la subiecții nondiabetici cu boală multivasală: o analiză din Studiul de Medicină, Angioplastie sau Chirurgie (MASS II), *Circulația* 114(Suppl. 114(Suppl. *1402420-140242*) :
33. Frye RL, August P, Brooks MM, și colab.: Un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala arterială coronară , *N Engl J Med* 360(24):2503 – 2515, 2009.
34. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty, *N Engl J Med* 301(2):61 – 68, 1979.

35. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al: Stenturi intravasculare pentru a preveni ocluzia și restenoza după angioplastie transluminală, *N Engl J Med* 316(12):701 – 706, 1987.
36. Fischman DL, Leon MB, Baim DS și colab.: O comparație randomizată a plasării de stent coronarian și a angioplastiei cu balon în tratamentul bolii coronariene. Stent Restenosis Study Investigators, *N Engl J Med* 331(8):496 – 501, 1994.
37. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F și colab.: O comparație a implantării stent-ului extensibil cu balon cu angioplastia cu balon la pacienții cu boală coronariană. Grupul de studiu Benestent, *N Engl J Med* 331(8):489 – 495, 1994.
38. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, și colab.: A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery, *N Engl J Med* 336(12):817 – 822, 1997.
39. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR și colab.: Modele și mecanisme de restenoză în stent. Un studiu cu ultrasunete intravascular în serie, *Circulation* 94(6):1247 – 1254, 1996.
40. Yang YM, Moussa I: Intervenție coronariană percutanată și stenturi cu eluție de medicamente, *CMAJ* 172 (3):323 – 325, 2005.
41. Moses JW, Leon MB, Popma JJ și colab.: Stenturi cu eluție de sirolimus versus stenturi standard la pacienții cu stenoză într-o arteră coronară nativă, *N Engl J Med* 349(14):1315 – 1323, 2003.
42. Moussa I, Leon MB, Baim DS și colab.: Impactul stenturilor cu eluție de sirolimus asupra rezultatului la pacienții diabetici: un substudiu SIRIUS (stent extensibil cu balon Bx Velocity acoperit cu SIRolImUS în tratamentul pacienților cu leziuni de arteră coronariană), *Circulation* 109(19): 22078 , 2078, și colab.
43. Stone GW, Ellis SG, Cox DA și colab.: Un stent pe bază de polimeri, cu eluare de paclitaxel la pacienții cu boală arterială coronară, *N Engl J Med* 350(3):221 – 231, 2004.
44. Coolong A, Kuntz RE: Understanding the drug-eluting stent trials, *Am J Cardiol* 100(5A):17K – 24K, 2007.
45. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ și colab.: Tromboza tardivă a stenturilor cu eluție de medicamente: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate, *Am J Med* 119(12):1056 – 1061, 2006.
46. Rizik DG, Klassen KJ: Evaluarea peisajului trombozei stentului: controversa stentului cu eluție de droguri versus bare-metal, *Am J Cardiol* 102 (Suppl 9): 4J – 11J, 2008.
47. Spaulding C: Actualizare privind siguranța și eficacitatea stenturilor cu eliberare a medicamentelor de prima generație, *Am J Cardiol* 102 (Suppl 9): 18J – 23J, 2008.
48. Spaulding C, Daemen J, Boersma E și colab.: O analiză combinată a datelor care compară stenturile cu eluție de sirolimus cu stenturile metalice goale, *N Engl J Med* 356(10):989 – 997, 2007.
49. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al: Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug eluting stents, *N Engl J Med* 356(10):1020 – 1029, 2007.
50. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C și colab.: Meta-analiză care compară eficacitatea și siguranța stenturilor cu eliberare de medicamente de prima generație cu stenturile metalice goale la pacienții cu diabet zaharat supuși intervenției coronariene percutanate primare, *Am J Cardiol* 2013.
51. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT și colab.: Evenimentele clinice târzii după întreruperea clopidogrelului pot limita beneficiul stenturilor cu eluție de droguri: un studiu observațional al stenturilor cu eluție de droguri, *J Am Coll Cardiol* 48(12): 2584 – 25091, .
52. Brar SS, Kim J, Brar SK și colab.: Rezultate pe termen lung după durata clopidogrelului și tipul de stent într-o populație diabetică cu leziuni de novo ale arterei coronare, *JAm Coll Cardiol* 51(23):2220 – 2227, 2008.
53. Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al: Eluarea medicamentelor și stenturile metalice goale la persoanele cu și fără diabet: meta-analiză de rețea de colaborare, *BMJ* 337: a1331, 2008.
54. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M și colab.: Rezultate cu diverse eluții de medicamente sau stenturi metalice goale la pacienții cu diabet zaharat: analiza comparativă a tratamentului mixt a 22.844 de ani pacienți de urmărire din studiile randomizate, *BMJ* 345:e5170, 2012.
55. Jimenez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ și colab: Beneficiul clinic pe termen lung al implantării de stent cu eluție de sirolimus la pacienții diabetici cu stenoze coronariene de novo: rezultatele pe termen lung ale studiului DIABET, *Eur Heart J* 28(16):1946 – 1952, 2007.
56. Maresta A, Varani E, Balducelli M și colab.: Comparație între eficacitatea și siguranța stenturilor cu sirolimus-eluting versus stenturile metalice goale la pacienții cu diabet zaharat (din Studiul Italian Multicentre Randomized DESSERT), *Am J Cardiol* 101(11): 1560 – 1566, 2008.
57. Baumgart D, Klauss V, Baer F, et al: Rezultatele unui an ale studiului SCORPIUS: o investigație multicentrică germană privind eficacitatea stenturilor cu eluare de sirolimus la pacienții cu diabet, *J Am Coll Cardiol* 50(17):1627 – 1634, 2007.
58. Chan C, Zambahari R, Kaul U, și colab: O comparație randomizată a stenturilor cu eluție de sirolimus versus stenturile metalice goale în tratamentul pacienților diabetici cu leziuni native ale arterei coronare: studiul DECODE, *Catheter Cardiovasc Interv* 72(5):591 – 600, 2008.
59. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D și colab.: Stenturile cu eluție de sirolimus inhibă hiperplazia neointimală la pacienții diabetici. Insights from the RAVEL Trial., *Eur Heart J* 25(2):107 – 112, 2004.
60. Ortolani P, Ardissino D, Cavallini C și colab.: Efectul stentului cu eluție de sirolimus la pacienții diabetici cu artere coronare mici (un substudiu SES-SMART), *Am J Cardiol* 96(10):1393 – 1398, 2005.
61. Witzenbichler B, Wohrle J, Guagliumi G, et al: Stenturile cu eluție de paclitaxel în comparație cu stenturile metalice goale la pacienții diabetici cu infarct miocardic acut: studiul Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct (HORIZONS-AMI), Circ Cardiovasc *Interv* .
62. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L și colab.: Rezultate cu stent-ul TAXUS cu eluție de paclitaxel pe bază de polimeri la pacienții cu diabet zaharat: studiul TAXUS-IV, *J Am Coll Cardiol* 45 (8): 1172 – 1179, 2005.
63. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N și colab.: Valoarea pe termen lung a stenturilor cu eluare de sirolimus și paclitaxel peste stenturile metalice goale la pacienții cu diabet zaharat, *Eur Heart J* 28(1):26 – 32, 2007.
64. Minha S, Bental T, Assali A și colab.: O analiză comparativă a rezultatelor clinice majore folosind stenturi cu eluare de medicamente versus stenturi metalice goale la pacienții diabetici versus nondiabetici, *Catheter Cardiovasc Interv* 78(5):710 – 717, 2011.
65. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, et al: Stenturi coronariene cu eluție de paclitaxel la pacienții cu diabet zaharat: analiză grupată din 5 studii randomizate, *JAm Coll Cardiol* 51(7):708 – 715, 2008.
66. Kumbhani DJ, Bavry AA, Kamdar AR și colab.: Efectul stenturilor cu eluție de medicamente asupra rezultatelor angiografice și clinice intermediare la pacienții diabetici: perspective din studiile clinice randomizate , *Am Heart J* 155(4):640 – 647, 2008.
67. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Ghid pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală cardiacă ischemică stabilă: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Prac tice Guidelines și al Colegiului American de Chirurgie Cardiovenică, Asociația Americană de Medicină Preventivă, Asociația Asistenților Medicali, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea Chirurgilor Toracici, *JAm Coll Cardiol* 60(24):e44 – e164, 2012.
68. Byrne RA, Kastrati A: Există un DES de preferat la pacienții diabetici? O evaluare critică a dovezilor, *Catheter Cardiovasc Interv* 72(7):944 – 949, 2008.
69. Garg S, Serruys PW: Stenturi coronariene: starea curentă, *J Am Coll Cardiol* 56(Suppl 10):S1 – S42, 2010.
70. de Waha A, Cassese S, Park DW, et al: Stenturi cu eluție de Everolimus versus Stenturi cu eluție de sirolimus: o meta-analiză actualizată a studiilor randomizate, *Clin Res Cardiol* 101(6):461 – 467, 2012.
71. Kastrati A, Massberg S, Ndrepepa G: Este diabetul călcâiul lui Ahile al stenturilor cu limus? *Circulația* - 124(8):869 – 872, 2011 .
72. Garg S, Serruys PW: Stenturi coronariene: cu nerăbdare, *JAm Coll Cardiol* 56(Suppl 10):S43 – S78, 2010.
73. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al: Trombogenitatea stentului timpuriu în setările de intervenție cu risc ridicat este condusă de proiectarea și desfășurarea stentului și protejată de acoperiri cu polimer-medicament , *Circulation* 123(13):1400 – 1409, 2011.
74. Koppara T, Joner M, Bayer G și colab.: Comparație histopatologică a stenturilor cu eluare de sirolimus pe bază de polimer biodegradabil și polimer permanent într-un model porcin de implantare de stent coronarian , *Thromb Haemost* 107(6):1161 – 1171, 2012.
75. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al: Stent cu eluție de biolimus cu polimer biodegradabil versus stent cu eluție de sirolimus cu polimer durabil pentru revascularizare coronariană (LEADERS): a randomized non-inferiority trial, *Lancet* 372(9644):1163 , 1163, 120178.
76. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW și colab.: Stenturile cu polimer biodegradabil reduc riscul de tromboză a stentului la 4 ani la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate: o analiză grupată a datelor individuale ale pacientului din ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 și LEADERS au fost efectuate studii Heartized *J* , 13 (ur 12410) 1222, 2012.
77. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW și colab.: Rezultatele clinice pe termen lung ale stenturilor cu eluție de biolimus din polimeri biodegradabili versus stenturile cu eluție de sirolimus polimeri durabili la pacienții cu boală arterială coronariană (LEADERS): Urmărirea pe 4 ani a unui studiu randomizat de non-inferioritate , *Lancet* 1940-378 : 2011.
78. Flaherty JD, Davidson CJ: Diabetul și revascularizarea coronariană, *JAMA* 293(12):1501 – 1508, 2005.
79. Banning AP, Westaby S, Morice MC și colab.: Pacienți diabetici și nondiabetici cu boală coronariană principală stângă și/sau cu 3 vase: comparație a rezultatelor cu chirurgia cardiacă și stenturile cu eluție de paclitaxel, *J Am Coll Cardiol* 55(11):1067 – 1075, 2010.
80. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW și colab.: Bypass versus stenturi cu eluție de medicamente la trei ani la pacienții SYN TAX cu diabet zaharat sau sindrom metabolic, *Ann Thorac Surg* 92(6):2140 – 2146, 2011.
81. Ellis SG: Revascularizare coronariană pentru pacienții cu diabet zaharat: datele actualizate favorizează bypass-ul arterei coronare, *J Am Coll Cardiol* 61(8):817 – 819, 2013.
82. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP și colab.: Chirurgia de bypass coronarian versus intervenția coronariană percutană la pacienții cu boală cu trei vase și boală coronariană principală stângă: urmărirea pe 5 ani a studiului clinic randomizat SYNTAX, *Lancet* 381(9867): 629-2638 .
83. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, și colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienții cu diabet, *N Engl J Med* 367(25):2375 – 2384, 2012.
84. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, și colab.: Caracteristici anatomice și clinice pentru a ghida luarea deciziilor între chirurgia de bypass coronarian și intervenția coronariană percutanată pentru pacienți individuali: dezvoltarea și validarea scorului SYNTAX II, *Lancet* 381 (9867): 639 – 650, 2013.
85. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF și colab.: Utilizarea clopidogrelului și rezultatele clinice pe termen lung după implantarea de stent cu eliberare de medicamente, *JAMA* 297(2):159 – 168, 2007.
86. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF și colab.: O comparație farmacodinamică a prasugrelului versus clopidogrel cu doze mari la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană: rezultate ale terapiei de optimizare anti-plachetă în diabetul MellitUS (OPTIMUS) -3 Trial, *Eur Heart J48632* - (7) .
87. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ și colab.: Beneficiu clinic mai mare al terapiei antiplachetare orale mai intensive cu prasugrel la pacienții cu diabet zaharat în studiul de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel-tromboliza în infarctul miocardic: 381, *381* , 161 , 1636, 2008.
88. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al: Ticagrelor vs. clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute și diabet: un substudiu din studiul PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO), *Eur Heart J* 31(24):3006 – 3016, 2010.
89. Witzenbichler B, Mehran R, Guagliumi G și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra siguranței și eficacității bivalirudinei la pacienții cu infarct miocardic acut supuși angioplastiei primare: analiză din HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardialvas InfarcJACC *)* 4(7):760 – 768, 2011.
90. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa reduc mortalitatea la pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, *Circulation* 104 (23): 2767 – 2771, 2001.
91. Lee SW, Park SW, Kim YH și colab.: Stentarea cu eluție medicamentoasă, urmată de tratamentul cu cilostazol reduce restenoza tardivă la pacienții cu diabet zaharat, studiul DECLARE-DIABETES (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Cardiolation *)* 51(12):1181 – 1187, 2008.
92. Lee SW, Park SW, Kim YH și colab.: O comparație randomizată a implantării de stent cu eluție de sirolimus versus paclitaxel la pacienții cu diabet zaharat, *JAm Coll Cardiol* 52(9):727 – 733, 2008.
93. Lee SW, Park SW, Kim YH, și colab.: O comparație randomizată a implantării de stent cu eluție de sirolimus versus paclitaxel la pacienții cu diabet zaharat: rezultate clinice de 4 ani ale studiului DES-DIABETES (stent cu eluție de medicament la pacienții cu DIABET sucré), *InterJACC Cardiovas* (1) (1) : 2011.
94. Maeng M, Jensen LO, Galloe AM și colab.: Comparație a stentului coronarian cu eluție de sirolimus versus paclitaxel la pacienții cu diabet zaharat: trial de angiografie randomizată pentru diabet și stent cu eluție de medicamente (Dia beDES) , *Am J Cardiol* 103(3):345 – 200499.
95. Hong SJ, Kim MH, Cha KS și colab.: Comparație a rezultatelor clinice de trei ani între stenturile cu eluție de sirolimus versus paclitaxel la pacienții diabetici: studiu prospectiv randomizat multicentric, *Catheter Cardiovasc Interv* 76(7):924 – 933, 2010.
96. Kim MH, Hong SJ, Cha KS și colab.: Efectul stenturilor cu eluție de paclitaxel versus sirolimus asupra restenozei coronariene la pacienții diabetici coreeni, *J Interv Cardiol* 21(3):225 – 231, 2008.
97. Briguori C, Airoldi F, Visconti G și colab.: Abordări noi pentru prevenirea sau limitarea evenimentelor la pacienții cu diabet zaharat (diabetul din Napoli): o comparație randomizată a 3 stenturi cu eliberare de medicamente la pacienții cu diabet, *Circ Cardiovasc Interv* 4(2): 121 – 129, 2011.
98. Kirtane AJ, Patel R, O ' Shaughnessy C, și colab.: Rezultate clinice și angiografice la diabetici din studiul ENDEAVOR IV: comparație randomizată a stenturilor cu eluție de zotarolimus și paclitaxel la pacienții cu boală coronariană, *JACC Cardiovasc Interv* 2 (10): 967 – 2007, 967 – 967.
99. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, et al: Rezultatul implantării de stent coronarian cu eluție de sirolimus versus zotarolimus la pacienții cu și fără diabet zaharat (un studiu secundar SORT OUT III), *Am J Cardiol* 108(9):1232 – 1237, 2011.
100. Kim WJ, Lee SW, Park SW și colab.: Comparație randomizată a stentului cu eluție de everolimus versus implantarea de stent cu eluție de sirolimus pentru boala coronariană de novo la pacienții cu diabet zaharat (ESSENCE-DIABETES): rezultate din studiul ESSENCE-DIABETES, *Circulation* 124 – 8191, 88.
101. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ și colab.: Rezultate la pacienții diabetici și non-diabetici tratați cu stenturi cu eluare de everolimus sau paclitaxel: rezultate din studiul clinic SPIRIT IV (Evaluarea clinică a sistemului de stent coronarian cu eluție XIENCE V Everolimus), *J Am Coll Cardiol* : 2584 (20942 , 2086) 2010.
102. Mahmud E, Bromberg-Marin G, Palakodeti V, et al: Clinical efficacy of drug-eluting stents in dia betic patients: a meta-analysis, *J Am Coll Cardiol* 51(25):2385 – 2395, 2008.
103. Stettler C, Allemann S, Egger M și colab.: Eficacitatea stenturilor cu eluție de medicamente la pacienții cu și fără diabet zaharat: comparație indirectă a studiilor controlate, *Heart* 92(5):650 – 657, 2006.
104. Kufner S, de Waha A, Tomai F și colab: O meta-analiză a studiilor randomizate special concepute de stenturi cu eluție de sirolimus versus paclitaxel la pacienții diabetici cu boală coronariană , *Am Heart J* 162 (4): 740 – 747, 2011.
105. Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, et al: Răspunsuri clinice diferențiate la stenturile coronariene cu eluție de everolimus și paclitaxel la pacienții cu și fără diabet zaharat, *Circulation* 124 (8): 893 – 900, 2011.
106. Daemen J, Boersma E, Flather M și colab.: Siguranța și eficacitatea pe termen lung a intervenției coronariene percutanate cu stenting și bypass coronarian pentru artera coronariană multivasală

boala: o meta-analiză cu date la nivel de pacient pe 5 ani din studiile ARTS, ERACI-II, MASS-II și SoS, *Circulation* 118(11):1146 – 1154, 2008.
107. Park DW, Kim YH, Song HG și colab.: Rezultatul pe termen lung al stentului versus intervenția chirurgicală de bypass la pacienții diabetici și nondiabetici cu boală multivasală sau a arterei coronariene principale stângi: o analiză combinată a 5775 de date individuale ale pacientului, *Circ Cardiovasc Interv* 5 (4): 467 – 475, 2012.
108. Kapur A, Hall RJ, Malik IS și colab: Comparație randomizată a intervenției coronariene percutanate cu bypass-ul arterei coronare la pacienții diabetici. Rezultatele pe 1 an ale studiului CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes), *J Am Coll Cardiol* 55(5):432 – 440, 2010.
109. Onuma Y, Wykrzykowska JJ, Garg S și colab.: Urmărirea pe 5 ani a revascularizării coronariene la pacienții diabetici cu boală coronariană multivasală: perspective din studiile ARTS (studiul terapiei de revascularizare arterială)-II și ARTS-I, *JACC Cardiovasc Interv* 4(3): 317 , 203.
110. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC și colab.: Intervenția coronariană percutanată versus bypassul coronarian la veteranii din Statele Unite cu diabet zaharat, *J Am Coll Cardiol* 61(8):808 – 816, 2013.
111. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al: Tratamentul bolii coronariene complexe la pacienții cu diabet zaharat: rezultate de 5 ani care compară rezultatele intervenției chirurgicale bypass și intervenția coronariană percutanată în studiul SYNTAX, *EurJ Cardiothorac Surg* 43(5):1006 – 1013, 2013.

18 Rolul chirurgiei de bypass coronarian în diabet și managementul perioperator al glucozei

Harold L. Lazăr

BYPASS DE ARTERIA CORONARĂ CHIRURGIE LA PACIENȚI CU DIABET, 228
Profiluri de risc și comorbidități, 228
Rezultate timpurii, 228
Rezultate tardive, 229
Permeabilitatea grefei, 229
STRATEGII DE REVASCULARIZARE PENTRU PACIENȚI CU DIABET, 229
Grefă de bypass arterial coronarian
Chirurgie versus percutanat coronarian transluminal angioplastie, 229
Grefă de bypass arterial coronarian
Chirurgie versus percutanat
Intervenție coronariană cu Bare Stenturi metalice, 231
Bypass arterial coronarian
Chirurgie de grefă versus Coronarian percutan
Intervenție cu eluție de droguri Stenturi, 231
Strategia optimă pentru revascularizarea coronariană la pacienții cu diabet și boală coronariană multivasală, 232
HIPERGLICEMIE LA PACIENȚI CU DIABET SUFERIT
BYPASS DE ARTERIA CORONARĂ CHIRURGIE, 233
Efecte nocive ale
Hiperglicemia la miocardul diabetic și inversarea acesteia cu Insulină, 233
Efectul hiperglicemiei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu bypass coronarian, 233
Efectele perfuziilor de insulină la pacientul diabetic cu bypass coronarian, 233
Care este ținta optimă pentru glucoza serică la pacientul diabetic cu bypass coronarian cu intervenție chirurgicală - agresiv sau Control moderat?, 234
Managementul hiperglicemiei în perioada perioperatorie, 235
Controlul glicemiei după secția de terapie intensivă, 236
REFERINȚE, 237

Diabetul zaharat contribuie major la dezvoltarea bolilor cardiovasculare și are ca rezultat o creștere de două ori până la patru ori a bolii coronariene (vezi și Capitolul 7). [1] Reprezintă aproximativ o pătrime din toți pacienții care sunt supuși procedurilor de revascularizare coronariană în fiecare an și este mai probabil să fie asociat cu boală difuză și extinsă a trei vase și principală stângă. [2, 3] Acest lucru contribuie la creșterea morbidității și mortalității după intervenția chirurgicală de bypass coronarian (CABG) și la necesitatea procedurilor de revascularizare. [4-6]

Acest capitol trece în revistă rezultatele pe termen scurt și lung ale intervenției chirurgicale CABG la pacienții cu diabet zaharat și le compară cu rezultatele obținute cu intervenția coronariană percutanată (ICP) pentru a determina strategia optimă de revascularizare coronariană la acești pacienți cu risc ridicat (vezi și capitolul 17). Sunt discutate efectele dăunătoare ale hiperglicemiei la pacientul CABG cu diabet zaharat și sunt prezentate date care arată că prin realizarea controlului glicemic la acești pacienți, morbiditatea și mortalitatea perioperatorie pot fi reduse, supraviețuirea pe termen lung poate fi îmbunătățită și incidența evenimentelor ischemice recurente poate fi scăzută.

CHIRURGIA DE GREFĂ DE BYPASS CORONAR LA PACIENȚI CU DIABET

Profiluri de risc și comorbidități

Pacienții cu diabet zaharat supuși unei intervenții chirurgicale CABG au o incidență crescută a comorbidităților asociate, inclusiv insuficiență renală cronică, boală vasculară periferică, fracție de ejecție redusă (FE), insuficiență cardiacă congestivă (ICC), miopatie cardio, hipertensiune arterială și infarcte miocardice (IM) anterioare, comparativ cu pacienții nediabetici. [7-10] Este deci

Este imperativ ca la acești pacienți să se efectueze o evaluare preoperatorie amănunțită înainte de intervenția chirurgicală CABG, în încercarea de a minimiza morbiditatea și mortalitatea postoperatorie.

În prezența simptomelor stabile, intervenția chirurgicală trebuie amânată cu 3 până la 5 zile după cateterismul cardiac pentru a evita disfuncția renală cauzată de nefropatia de contrast. [11] Evaluarea preoperatorie cu ecografie carotidiană și indici glezne-brahiali ajută la detectarea leziunilor vasculare periferice critice care pot duce la accidente vasculare cerebrale și ischemie la nivelul extremităților inferioare și ajută la determinarea dacă pacienții sunt candidați pentru plasarea pompei cu balon intra-aortic (IABP). Ecocardiografia transtoracică ajută la detectarea anomaliilor globale și regionale de mișcare a peretelui și a bolii valvulare subiacente, care ar putea trebui abordate în momentul intervenției chirurgicale. La pacienții cu antecedente de fumat, studiile funcției pulmonare sunt utile pentru a determina necesitatea bronhodilatatoarelor preoperatorii și pentru a optimiza toaleta pulmonară pentru a evita ventilația postoperatorie prelungită. Cu toate acestea, în ciuda ajustărilor pentru comorbiditățile asociate, diabetul este încă un factor de risc independent major pentru creșterea mortalității precoce și tardive după intervenția chirurgicală CABG. [12]

Rezultate timpurii

În comparație cu pacienții nediabetici, pacienții cu diabet zaharat care sunt supuși unei intervenții chirurgicale CABG au o mortalitate perioperatorie mai mare (3,2% până la 3,7% față de 2,2% până la 2,5%) și o morbiditate crescută. [13] De asemenea, au o incidență crescută a infecțiilor plăgii sternale și a mediastinitei, [5] disfuncție renală care necesită terapie de substituție, [14] lovituri, [15] debit cardiac scăzut și nevoie de suport inotrop și IABP, [16, 17] toate acestea duc la unități de terapie intensivă (ICU) prelungite și spitalizări.

Rezultate tardive

Pacienții cu diabet au, de asemenea, o supraviețuire slabă pe termen lung (5-10 ani) în comparație cu pacienții fără diabet. [18] Acest lucru este valabil mai ales pentru pacienții diabetici care necesită tratament cu insulină. [19, 20] De fapt, unele studii sugerează că, spre deosebire de pacienții diabetici care primesc numai agenți orali, numai pacienții diabetici care necesită insulină au o supraviețuire pe termen lung semnificativ mai proastă în comparație cu pacienții fără diabet. [5, 8, 21–24] Anumite grupuri de pacienți diabetici par să aibă o supraviețuire mai proastă pe termen lung. Leavitt și colaboratorii au descoperit că pacienții cu diabet zaharat și boală vasculară periferică concomitentă și insuficiență renală au avut o supraviețuire la 10 ani semnificativ mai proastă în comparație cu pacienții fără diabet și cu pacienții diabetici fără aceste comorbidități. [25]

Rezultatele pe termen lung pentru pacienții diabetici cu funcție ventriculară stângă (LV) redusă (FE sub 40%) au variat. Trahiotis și colegii de muncă în revizuirea lor a 11.830 de pacienți CABG au descoperit că la pacienții cu FE sub 35%, - pacienții cu diabet au avut o creștere cu 59% a riscului de mortalitate pe termen lung (P < 0,0001). [26] Whang și colegii au descoperit că la pacienții diabetici cu o FE sub 36% a existat un risc cu 44% mai mare de reinterne pentru orice cauză (P = 0,0001) și un risc cu 24% mai mare de readmisie pentru probleme cardiace (P < 0,05) pe o perioadă de 6 ani. [27] Alții nu au găsit nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea pe termen lung la pacienții diabetici cu FE redusă. [28, 29] Această diferență de rezultate poate fi rezultatul diferențelor în viabilitatea miocardică la pacienții care au fost studiati. Pacienții cu cardiomiopatie diabetică și FE redusă din cauza hipertensiunii arteriale de lungă durată și control slab al glicemiei pot dezvolta în cele din urmă hipertrofie și fibroză care duce la disfuncție diastolică și sistolice. [30] Pacienții diabetici cu miocard redus, dar viabil, pot obține un beneficiu mult mai mare din operația CABG decât pacienții cu cardiomiopatii cu mușchi fibrotic și neviabil.

Permeabilitatea grefei

După cum s-a menționat în secțiunile precedente, pacienții cu diabet zaharat au mai puțină libertate de angină pectorală recurentă și nevoia de proceduri recurente de revascularizare. Un factor determinant major pentru evenimentele ischemice recurente după intervenția chirurgicală CABG este permeabilitatea grefei. S-a demonstrat că diabetul zaharat în studii anterioare, cum ar fi Studiul de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS) este un predictor independent al scăderii permeabilității grefei. [31, 32] În 2008, Singh și colegii au raportat impactul diabetului zaharat asupra permeabilității grefei după intervenția chirurgicală CABG la 440 de pacienți (115 cu diabet zaharat) urmați timp de 1 an. [33] Analizele de regresie multivariabilă au constatat că diabetul a fost un predictor independent al ocluziei grefei la un an (14,4% față de 9,7%; *P* = 0,03). Marea majoritate a acestor conducte erau vene safene. Grefele de arteră radială au, de asemenea, mai multe spasme și o incidență mai mare de ocluzie pe termen scurt la pacienții diabetici. [34]

Artera mamară internă (IMA) are cea mai mare permeabilitate a grefei dintre orice conductă CABG și este deosebit de importantă pentru pacienții diabetici. Hirotani și colegii au descoperit că pacienții cu diabet care au avut cel puțin o grefă IMA patentată au avut o supraviețuire generală semnificativ mai bună și o supraviețuire fără evenimente cardiace îmbunătățită, comparativ cu grefele de vână safenă în monoterapie. [35] În încercarea de a îmbunătăți permeabilitatea generală a grefei la pacienții cu CABG diabetici, s-a sugerat ca IMA bilaterale să fie utilizate în mod obișnuit pentru revascularizare. Au fost ridicate îngrijorări cu privire la posibilitatea unor rate mai mari de dehiscență sternală și infecții mediastinale atunci când IMA bilaterale sunt utilizate la pacienții diabetici. În încercarea de a defini
beneficiile și riscurile IMA bilaterale, Endo și colegii de muncă au studiat rezultatele revascurizării IMA bilaterale versus unilaterale la pacienții cu diabet. [36] Cohorta a fost formată din 1131 de pacienți, dintre care 467 (41,3%) aveau diabet de tip 2. În acest grup, 277 au primit un singur IMA și 190 de pacienți au avut IMA bilaterale. Mortalitatea spitalicească și rata infecțiilor sternale profunde au fost similare între IMA unice și bilaterale. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung între grupuri. Cu toate acestea, la pacienții cu FE conservată, supraviețuirea la 10 ani (87,8 față de 75,2%; *P* = 0,04), precum și lipsa de CABG sau IM (86,6% față de 69,05%; *P* = 0,0086) au fost mai bune cu IMA bilaterale. Cu toate acestea, nu a existat niciun beneficiu de supraviețuire la acei pacienți cu o FE redusă (sub 40%). Acest studiu implică faptul că pacienții diabetici cu FE redusă și cei cu comorbidități care însoțesc FE redusă (de exemplu, boală vasculară periferică, insuficiență renală) pot să nu beneficieze de IMA bilaterale. Disecarea numai a arterei (scheletizarea) pediculului IMA poate scădea incidența complicațiilor sternale asociate cu recoltarea bilaterală de IMA. [37] Cu toate acestea, există îngrijorări că scheletonizarea IMA poate duce la modificarea funcției endoteliale care poate compromite permeabilitatea grefei. Până acum, acest lucru nu a fost raportat, dar este necesară o urmărire mai lungă înainte de a se stabili beneficiile acestei tehnici. Cu toate acestea, după cum s-a observat din aceste studii, utilizarea a cel puțin unui IMA este crucială pentru o mai bună supraviețuire pe termen lung și pentru a evita angina pectorală recurentă la pacientul diabetic CABG.

STRATEGII DE REEVASCULARIZARE PENTRU PACIENȚI CU DIABET

Vezi Tabelul 18-1 și, de asemenea, Capitolul 17 .

Chirurgia de bypass coronarian versus angioplastia coronariană transluminală percutanată

Procesul BARI

Unul dintre primele studii care a comparat CABG versus PCI la pacienții cu diabet zaharat a fost Investigația de revascularizare a angioplastiei bypass (BARI). [38] Pacienții erau eligibili să participe la acest studiu dacă prezentau boală coronariană multivasală documentată angiografică și angină pectorală severă sau ischemie miocardică care necesita o revascularizare - adecvată atât pentru PTCA, cât și pentru CABG. Pacienții au fost urmăriți în medie 5,4 ani. Obiectivul principal a fost mortalitatea de toate cauzele la 5 ani. Obiectivele secundare au inclus IM și starea funcțională și simptomatică. În acest studiu, 447 de pacienți (24%) au avut antecedente de diabet. Pacienții cu diabet au avut o prevalență mai mare a ICC, hipertensiune arterială, insuficiență renală cronică și boli vasculare periferice; EF redus; și boala coronariană mai extinsă. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în caracteristicile inițiale între pacienții diabetici supuși PTCA față de cei supuși CABG. Nu a existat nicio diferență statistică în ceea ce privește mortalitatea spitalicească între pacienții diabetici CABG și PTCA (1,2% față de 0,6%). Studiile ulterioare din acest studiu au investigat, de asemenea, asocierile dintre modificarea factorilor de risc, cum ar fi terapia cu statine și controlul glicemic și rezultatele clinice.

[39 , 40]

Cu toate acestea, la 5 ani de urmărire, pacienții cu CABG au avut o supraviețuire semnificativ mai mare decât pacienții alocați grupului PCI (84,4% față de 80,9%; *P* = 0,043). Diferența de supraviețuire a implicat în întregime pacienții cu diabet. Diabetic

TABLE 18-1 Summary of Clinical Trials on Revascularization for Patients with Diabetes

TRIAL	INCLUSION CRITERIA	ENDPOINTS	RESULTS
BARI I[38]	Multivessel disease necessitating revascularization with targets suitable for either PTCA or CABG	Primary: All-cause mortality at 5 years Secondary: MI, symptomatic status	At 5 years, survival for CABG patients was higher (76.4% versus 55.7%; $P = 0.001$). Improvements in survival and freedom from recurrent angina was associated with the use of the IMA.
EAST[42]	Multivessel disease: CABG versus PTCA	Primary: Survival Secondary: Need for repeat revascularization	Survival was greater with CABG versus PTCA. After 8 years, the need for repeat revascularization was greater in PTCA patients (65.3% versus 26.5%; $P < 0.001$).
CABRI[43]	Multivessel disease: CABG versus PTCA	Primary: Survival Secondary: Stroke and need for repeat revascularization	At 2 years, nonsignificant increase in survival in CABG patients (96% versus 85%). Composite endpoint of stroke and need for repeat revascularization was lower in CABG patients (11.3% versus 19.1%; $P = 0.016$).
ARTS[44]	Multivessel disease: PCI (BMS) versus CABG	Primary: Event-free survival	1-year event-free survival lower in PCI group (63.4% versus 84.4%; $P < 0.001$).
SOS[45]	Multivessel disease: PCI (BMS) versus CABG	Primary: Survival	At 6 years, mortality greater in PCI group (10.9% versus 6.8%; $P = 0.02$).
CARDIA[47]	Multivessel disease: PCI (BMS, DES) versus CABG	Primary: All-cause mortality, MI, or stroke Secondary: Need for repeat revascularization	1-year combined primary endpoint lower in CABG patients (4.3% versus 19.3%; $P = 0.02$).
BARI 2D[39–41]	Multivessel disease: Aggressive medical management versus revascularization with either CABG or PCI (BMS/DES)	Primary: Survival at 5 years Secondary: Composite of death, MI, stroke	No difference in survival between medical therapy versus immediate revascularization. No difference in survival between PCI and CABG. However, CABG patients had a lower incidence of the combined endpoint of death, MI, or stroke (77.6% versus 69.5%; $P = 0.01$).
SYNTAX[48]	Multivessel disease: CABG versus PCI (DES)	Primary: Mortality Secondary: Need for repeat revascularization	Repeat revascularization was higher in PCI patients (6.4% versus 20.3%); mortality in more complex lesions was higher in PCI patients (4.1% versus 13.5% ; $P = 0.04$).
FREEDOM[53]	Multivessel disease: CABG versus PCI (DES)	Primary: Composite of allcause mortality, MI, stroke Secondary: Need for repeat revascularization	5-year primary outcome higher in PCI patients (26.6% versus 18.7%; $P = 0.005$). PCI: higher rates of MI (13.9% versus 6%; $P < 0.0001$); higher mortality (16.3% versus 10.9%; $P< 0.001$); higher need for revascularization at 12 months (13% versus 5%; $P < 0.0001$). Strokes higher in CABG group (5.2% versus 2.4%; P=0.03).

ARTS = Arterial Revascularization Therapies Study; BARI = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation; BMS = bare metal stent; CABG = coronary artery bypass graft; CABRI = CoronaryAngioplastyversus Bypass Revascularization Investigation; CARDIA=CoronaryArtery Revascularization in Diabetes trial; DES = drug-eluting stent; EAST = Emory Angioplastyversus SurgeryTrial; FREEDOM = Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; SOS = Stent Or Surgery trial; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery study.

pacientii din studiul BARI (insulina sau terapie orala) supusi unei interventii chirurgicale CABG au avut o supravietuire mai mare decat pacientii supusi PCI (76,4% fata de 55,7%; P = 0,0011). Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea la 5 ani la populația nediabetică (86,4% față de 86,8%; P = 0,72). Mortalitatea excesivă la pacienții cu PCI diabetici a fost doar rezultatul problemelor legate de inimă, spre deosebire de apariția acestor probleme în grupul CABG ($P <$ 0,01). Mortalitatea cardiacă a fost de peste trei ori mai mare la pacienții diabetici cărora li s-a administrat PCI. La pacienții cu CABG, îmbunătățirea supraviețuirii și lipsa de obiective secundare a fost asociată cu utilizarea grefelor IMA. Impactul grefei IMA asupra mortalității cardiace a fost izbitor; a fost de 2,9% când a fost utilizat cel puțin un IMA față de 8,2% când au fost utilizate numai grefe de venă safenă, la fel ca și pentru ICP. Utilizarea IMA a fost, de asemenea, asociată cu o incidență scăzută a mortalității cardiace post-IM.

Au existat mai multe limitări în procesul BARI. Dimensiunea eșantionului a fost mică. Doar 19% dintre pacienții randomizați (353) au avut diabet zaharat tratat medical. A existat o rată mare de încrucișare. Deoarece evenimentele clinice sunt în general mai mari la pacienții diabetici, un studiu mic, cum ar fi BARI, nu a fost suficient de puternic pentru a arăta diferențe semnificative în rezultatele clinice. În cele din urmă, pacienții supuși PCI au fost supuși în principal PTCA și nu au avut beneficiile stenturilor,
inhibitori IIb/IIIa și agenți antiplachetari cum ar fi clopido grel. Pe de altă parte, tehnicile CABG s-au îmbunătățit de la începutul studiului. Se folosesc mai multe grefe arterializate, marea majoritate a pacienților CABG sunt pe statine, iar majoritatea primesc un control glicemic agresiv perioperator. În ciuda acestor limitări, studiul BARI a arătat că pacienții diabetici cu boală extinsă a trei vase sunt cel mai bine tratați cu CABG și utilizarea a cel puțin o grefă IMA, mai degrabă decât PTCA.

În plus față de studiul BARI, numeroase alte studii au comparat efectele CABG față de angioplastia coronariană transluminală percutanată (PTCA) asupra rezultatelor clinice. Cu toate acestea, prea puțini pacienți cu diabet zaharat au fost înrolați pentru a face concluzii semnificative cu privire la rezultatele pe termen lung ale CABG versus PTCA. Au existat, totuși , două studii care au avut puterea adecvată pentru a evalua rezultatele clinice. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST) a fost un studiu randomizat, unic, la pacienții cu boală multivasală, dintre care aproximativ 25% aveau diabet. [42] Ei au fost randomizati pentru CABG versus PTCA și urmați timp de 8 ani. Deși nu a existat nicio diferență în supraviețuirea globală între grupurile CABG și PTCA, supraviețuirea a fost mai mare la pacienții diabetici care au suferit o intervenție chirurgicală CABG. În grupul de pacienți supuși PTCA, supraviețuirea

a fost semnificativ mai bună la pacienții nediabetici (60,1% față de 82,6%; *P* = 0,02). După 8 ani, revascularizarea repetată a fost necesară la 65,3% dintre pacienții PTCA, dar la doar 26,5% dintre pacienții CABG (*P* < 0,001). Studiul de investigație privind angioplastia coronariană versus bypass revascularizare (CABRI) a randomizat 1054 de pacienți cu boală multivasală fie la CABG, fie la PTCA. [43] Mortalitatea globală la 1 an nu a fost nicio diferență între CABG (2,7%) și PTCA (3,9%). Cu toate acestea, la cei 122 de pacienți randomizati care au avut diabet, a existat o tendință nesemnificativă către o supraviețuire mai bună în grupul CABG la 2 ani (96% față de 85%), o incidență semnificativ mai mică a procedurilor de re-revascularizare (2,0% față de 11,8%; *P* < 0,001) și o ameliorare semnificativ mai bună a anginei pectorale (*p* < 0,001). Rata globală compozită a evenimentelor coronare și cerebrale adverse majore (MACCE), care a inclus accidente vasculare cerebrale și necesitatea revascularizării repetate, a fost semnificativ mai mică la pacienții cu CABG (11,3% față de 19,1%; *P* = 0,016).

Chirurgia de bypass coronarian versus intervenția coronariană percutanată cu stenturi metalice goale

Incidența mare a restenozei cu PTCA a condus la apariția - stenturilor coronariene. Mai multe studii au comparat rezultatele revascularizării cu CABG față de stenturile metalice goale (BMS). În Studiul Arterial Revascularization Therapies (ARTS), un total de 1205 de pacienți au fost repartizați aleatoriu la tratament cu PCI sau CABG. Supraviețuirea fără evenimente la 1 an la pacienții cu diabet zaharat a fost semnificativ mai mică în grupul BMS (63,4% față de 84,4%; *P* < 0,001) din cauza incidenței mai mari a revascularizării repetate (21,6% față de 12,4%). [44] Diferența a fost în mare măsură rezultatul unei rate mai scăzute de revascularizare completă la pacienții supuși ICP cu BMS față de CABG (70,5% față de 84,1%; *P* < 0,001). În general, mortalitatea la 5 ani la pacienții cu diabet zaharat a fost mai mare în grupul BMS (13,4% față de 8,3%), dar aceasta nu a atins semnificație statistică. Cu toate acestea, la pacienții supuși PCI cu BMS, mortalitatea la 5 ani a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat față de fără diabet (13,4% față de 6,8%; *P* = 0,03), în timp ce nu a existat nicio diferență statistică în mortalitatea pacienților cu versus fără diabet în grupul CABG (8,3% față de 7,5%; *P* = 0,08). La pacienții cu BMS, nevoia de revascularizare repetată a fost semnificativ mai mare la pacienții cu diabet zaharat față de cei fără diabet (42,9% față de 27,5%; *P* = 0,002). În studiul Stent Or Surgery (SOS), pacienții diabetici supuși CABG au înregistrat o scădere semnificativă a mortalității după 6 ani, comparativ cu pacienții tratați cu BMS (10,9% față de 6,8%; *P* = 0,02). [45] Hlatky și colegii săi au analizat datele din 10 studii randomizate care au comparat CABG cu PTCA și BMS la 7812 pacienți. [46] Pe o perioadă medie de urmărire de 5,9 ani, mortalitatea la pacienții cu diabet a fost cu 30% mai mică în grupul CABG comparativ cu grupul PCTA și BMS. În schimb, mortalitatea a fost crescută la pacienții diabetici supuși PTCA sau BMS (20,0% față de 12,3%; *P* = 0,014).

Chirurgia de bypass coronarian versus intervenția coronariană percutanată cu stenturi cu eliberare de medicamente

În studiile anterioare care comparau CABG versus PCI cu PTCA sau BMS, diferența de MACCE a fost determinată de necesitatea repetarea procedurilor de revascularizare la pacienții diabetici PTCA-BMS. Se spera ca introducerea de stenturi cu eluare de droguri (DES) cu concomitent mai agresive terapia antiplachetă ar reduce restenoza post-PCI, tromboza stentului și evenimentele clinice și ar face din aceasta o opțiune de revascularizare mai atractivă pentru pacienții cu diabet zaharat.

Studiul de revascularizare a arterei coronare în diabet (CARDIA) a fost primul studiu randomizat de CABG versus stentarea coronariană folosind DES la pacienții diabetici cu boală multivasală. [47] În acest studiu multicentric, 510 pacienți diabetici au fost randomizați la CABG sau BMS în fazele anterioare ale studiului și, ulterior, în fazele ulterioare, la DES. DES au fost utilizate în 69% din grupul PCI. Rezultatul primar a fost combinatul de mortalitate de toate cauzele, IM sau accident vascular cerebral. Rezultatele secundare au inclus necesitatea revascularizării repetate . După 1 an, nu a existat nicio diferență în rezultatul compozit primar (10,5% CABG față de 13,0% PCI; *P* = 0,39). Cu toate acestea, a existat o reducere semnificativă a combinației dintre obiectivul principal și necesitatea revascularizării repetate în favoarea pacienților cu CABG (11,3% CABG față de 19,3% PCI; *P* = 0,02). Rata IM a fost, de asemenea, semnificativ mai mare în grupul PCI (P = 0,016). După 1 an, simptomele s-au îmbunătățit în ambele grupuri; totuși, pacienții randomizați la CABG au avut semnificativ mai puțină angină (*P* < 0,001).

BARI 2D

Studiul BARI 2D a comparat managementul medical agresiv cu revascularizarea imediată folosind fie CABG sau PCI versus managementul medical agresiv singur la pacienții cu diabet zaharat și CHD multivasale. [41] Pacienții au fost randomizați de către medicul curant fie pentru revascularizare promptă , fie pentru terapie medicală și apoi randomizati pentru tratament de scădere a glicemiei, fie cu agenți de sensibilizare la insulină (metformină și/sau tiazolidindione), fie cu furnizori de insulină (sulfoniluree și/sau insulină). Rezultatul principal al studiului a fost supraviețuirea la 5 ani. Obiectivele secundare au inclus scorul compus de deces, IM sau accident vascular cerebral.

Înainte de randomizare, modul de revascularizare a fost determinat în colaborare de către un cardiolog intervențional și un chirurg cardiac. Pacienții selectați prospectiv pentru CABG versus PCI (cu BMS și/sau DES) au avut mai multe boli cu trei vase și artera descendentă anterioară stângă proximală (LAD). Până la sfârșitul studiului, 42% dintre pacienții alergați inițial la terapie medicală au suferit un anumit tip de procedură de revascularizare. În analiza primară, nu a existat nicio diferență statistică între grupurile de comparație randomizate ale terapiei medicale față de revascularizarea imediată pentru supraviețuirea la 5 ani (87,8% față de 88,3%). Într-o subanaliză a acelor pacienți randomizați la revascularizare imediată, nu a existat nicio diferență statistică în supraviețuirea la 5 ani între pacienții selectați pentru stratul PCI și cei selectați pentru stratul CABG (88,3% față de 87,8%; *P* = 0,97). De asemenea, nu a existat nicio diferență în punctele finale secundare. În comparație cu terapia medicală pentru toți pacienții, nu a existat nicio diferență între obiectivele primare sau secundare la pacienții cărora li s-a efectuat PCI. Cu toate acestea, un număr semnificativ mai mare de pacienți CABG au fost liberi de obiectivele secundare de deces, IM sau accident vascular cerebral decât în grupul tratat medical (77,6% față de 69,5%; *P*= 0,01).

Studiul Sinergia între intervenția coronariană percutanată cu Taxus și chirurgia cardiacă (SYNTAX) a comparat CABG cu Taxus Express DES la pacienții cu și fără diabet zaharat și boală a trei vase. [48] După 1 an, riscul de revascularizare a fost mai mare cu DES decât CABG la pacienții cu diabet (6,4% față de 20,3%) sau fără diabet (5,7% față de 11,1%). Mortalitatea a fost mai mare cu

DES, cu leziuni mai complexe decât la pacienții CABG (4,1% versus 13,5%). Mack și colegii au comparat rezultatele pe trei ani ale DES cu CABG la pacienții cu și fără diabet, ca parte a studiului SYNTAX. [49] Ratele MACCE (evenimente coronariene și cerebrale adverse majore) au fost mai mari la cei cu diabet zaharat față de cei fără diabet care au primit DES, în mare parte din cauza nevoii crescute de revascularizare repetată. Deși - diabetul a crescut ratele MACCE în rândul pacienților care au primit DES, prezența diabetului a avut un impact redus asupra rezultatelor după CABG. Prezența diabetului a crescut semnificativ rata MACCE la 3 ani, mortalitatea și nevoia de revascularizare revasculară la pacienții cu DES, dar nu și la pacienții supuși CABG. Scorul SYNTAX este o măsură a complexității leziunii coronariene - prezența ocluziei, lungimea leziunii, gradul de calcificare și prezența ulcerației - cu scoruri mai mari reprezentând o boală mai complexă. Nu a existat nicio diferență în rata MACCE în DES față de CABG la alți pacienți diabetici sau nediabetici cu un scor SYNTAX sub 22. Cu toate acestea, la pacienții cu scoruri SYNTAX mai mari de 33, rata MACCE a fost semnificativ mai mare atât la pacienții diabetici, cât și la pacienții nediabetici supuși DES față de CABG. Banning și colegii au analizat în continuare rezultatele MACCE (deces, accident vascular cerebral, infarct miocardic și nevoia de revascularizare repetată) la pacienții diabetici cu un scor SYNTAX peste [33.48] Mortalitatea generală a fost semnificativ crescută la pacienții cu DES față de CABG. Nevoia de revascularizare repetata a fost de trei ori mai mare la pacientii cu DES. Nu a existat nicio diferență în incidența accidentelor vasculare cerebrale între grupurile DES și CABG.

Anumite subgrupuri de pacienți diabetici pot beneficia, de asemenea, mai mult de strategii speciale de revascularizare. Ohno și colegii săi au descoperit că la pacienții cu retinopatie diabetică există un beneficiu de supraviețuire al CABG față de PCI. [50] Pacienții cu retinopatie diabetică au o incidență crescută a ICC și cardiomiopatie, iar rezultatele CABG în acest grup sunt deosebit de slabe. [51] Într-un studiu retrospectiv pe 223 de pacienți diabetici supuși CABG, Ohno și colegii au descoperit că supraviețuirea la 12 ani a fost de 82% pentru pacienții fără retinopatie, 56% pentru pacienții cu retinopatie neproliferativă ușoară până la moderată, 36% pentru pacienții cu retinopatie neproliferativă severă și doar 12% pentru pacienții cu retinopatie proliferativă. [52]

Studiile anterioare care comparau CABG versus PCI au fost criticate deoarece tehnicile de ultimă generație pentru PCI sau CABG nu au fost folosite. În încercarea de a depăși aceste limitări, studiul Evaluarea viitoare a revascularizării la pacienții cu diabet zaharat: managementul optim al bolii multivasale (FREEDOM) a folosit tehnicile PCI și CABG contemporane și cele mai recente terapii medicale, inclusiv agenți antiplachetari duali, pentru a determina dacă CABG sau PCI cu DES este metoda optimă de a pacienților cu diabet coronarian multivascular care suferă de boli coronariene multivasale. [53] Studiul a randomizat prospectiv 1900 de pacienți cu diabet zaharat și boală multivasală la CABG sau PCI cu DES în 140 de centre din întreaga lume, între 2005 și 2010. Rezultatul principal a fost un compus al mortalității de toate cauzele, IM non-letal și accident vascular cerebral nefatal. După 5 ani, incidența rezultatului primar a fost de 26,6% în grupul PCI - semnificativ mai mare decât la pacienții supuși CABG (18,7%; $P = 0,005$). Pacienții cu PCI au avut, de asemenea, o rată semnificativ mai mare de IM (13,9% față de 6%; $P < 0,0001$) și au experimentat o mortalitate generală mai mare (16,3% față de 10,9%; $P < 0,001$). Incidența accidentului vascular cerebral a fost mai mare în grupul CABG (5,2% față de 2,4%; $P = 0,03$), în principal din cauza unei rate crescute de evenimente în primele 30 de zile după operație. Aceste rezultate au fost independente de scorul SYNTAX. La 12 luni, pacienții cu PCI au necesitat semnificativ mai multe proceduri repetate de revascularizare (13% față de 5%; $P < 0,0001$). Studiul FREEDOM adaugă un sprijin suplimentar la premisa că la pacienții diabetici cu boală multivasală, CABG este metoda preferată pentru revascularizarea coronariană.

Strategia optimă pentru revascularizarea coronariană la pacienții cu diabet și boală coronariană multivasală (Fig. 18-1 și vezi, de asemenea, capitolul 17)

Studiul BARI 2D a demonstrat că, pentru pacienții cu diabet - zaharat și boală coronariană multivasală stabilă, terapia medicală optimă, mai degrabă decât revascularizarea imediată cu PCI sau CABG este o strategie de primă linie adecvată și eficientă. [39] La pacienții la care terapia medicală a eșuat și care au părăsit boli multivasale principale și severe , CABG pare să ofere cea mai bună terapie. Rezultă o supraviețuire mai bună pe termen lung, lipsa de infarct miocardic recurent și necesitatea revascularizării repetate. [54 - 56] CABG oferă o revascularizare

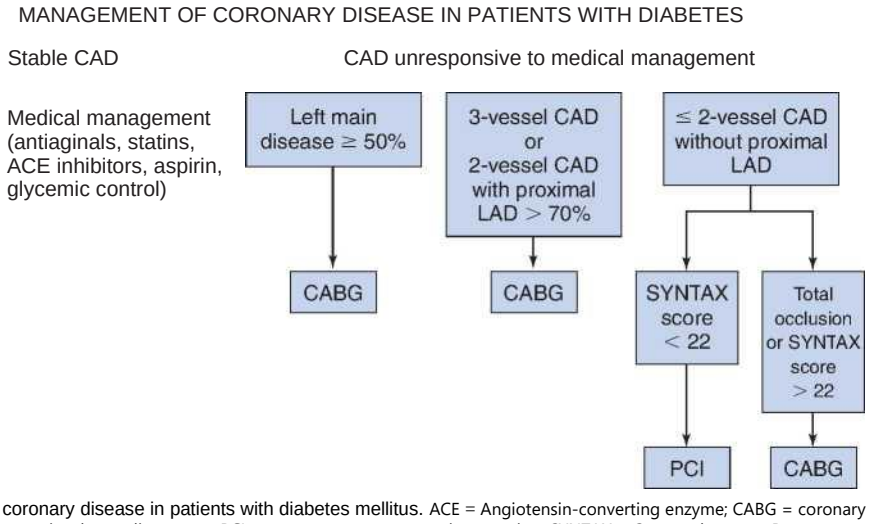


FIGURE 18-1 Management of coronary disease in patients with diabetes mellitus. ACE = Angiotensin-converting enzyme; CABG = coronary artery bypass graft surgery; CAD = coronary artery disease; LAD = left anterior descending artery; PCI = percutaneous coronary intervention; SYNTAX = Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery trial.

18

mai completă, mai ales la pacienții cu mai multe

boală complexă și severă a trei vase (scor SYNTAX peste 22). În studiul BARI, pacienții cu CABG au primit o vârstă medie de 3,1 grefe față de 2,0 leziuni tratate prin PCI. Acest lucru a dus la suprafețe mai mari de miocard neprotejat și pus în pericol și ajută la explicarea incidenței crescute a IM, a nevoii de revascularizare și a scăderii supraviețuirii observate la pacienții tratați cu PCI.

Unii ar putea argumenta că rezultatele PCI la pacienții cu diabet zaharat se îmbunătățesc odată cu utilizarea de stenturi, agenți antiplachetari, agenți antitrombotici și medicamente pentru scăderea glicemiei (vezi și Capitolul 17). [57–59] Cu toate acestea, tehnicile CABG s-au îmbunătățit. [60, 61] Cel mai important, conceptul de control glicemic în perioada perioperatorie a apărut acum ca o terapie adjuvantă importantă la pacientul diabetic supus intervenției chirurgicale CABG. [62]

HIPERGLICEMIE LA PACIENȚI CU DIABET SUFERIȚI CHIRURGIE DE GREFĂ DE BYPASS CORONAR

Efectele dăunătoare ale hiperglicemiei la miocardul diabetic și inversarea acesteia cu insulină

Substratul energetic primar pentru miocardul neischemic sunt acizii grași liberi. [63] Cu toate acestea, în perioadele de ischemie , glucoza este substratul energetic preferat al miocardului (vezi, de asemenea, Capitolul 24). Acest lucru permite miocardului ischemic să utilizeze mai eficient oxigenul pentru a genera ATP-ul necesar pentru a păstra sistemele de transport celular necesare pentru a păstra integritatea celulară și în cele din urmă funcția contractilă. Cu toate acestea, miocardul diabetic a afectat oxidarea glucozei din cauza transportului afectat în miocit și a scăderii secreției endogene de insulină, toate acestea contribuind la hiperglicemie. [64] Hiperglicemia are ca rezultat formarea de produse finale de glicație avansată (AGE) și activarea ligandului receptorului de suprafață celulară (RAGE), care activează trei factori de transcripție proinflamatori suprimați în mod normal de insulină: factorul nuclear kappa B (NF- κ B), proteina activatoare 1 (AP-1) și proteina 1 a răspunsului de creștere precoce (EGR-1), [1 (EGR-1), 6767 ·] care sunt responsabile pentru activarea căilor care conduc la inflamație vasculară și stres oxidativ (vezi și capitolul 9). [68] Calea protein kinazei C este activată , ceea ce are ca rezultat scăderea sintetazei nitric-oxidazei endoteliale și creșterea nivelurilor de endotelin-1 puternic vasoconstrictiv miocardic (vezi și capitolul 10). [69] Această funcție endotelială alterată în timpul CABG contribuie la necroza ischemică perioperatorie și la alterarea permeabilității grefei. Testele biologice din IMA și grefe de venă safenă prelevate de la pacienții diabetici CABG arată o activitate scăzută a oxidului nitric și o producție crescută de radicali superoxid în comparație cu pacienții nediabetici. [70, 71] Activarea căii proteinei kinazei C conduce, de asemenea, la activarea factorilor protrombotici și promovează adezivitatea și hiperagregabilitatea trombocitelor. Acest lucru predispune la tromboză coronariană, care afectează în cele din urmă permeabilitatea grefei venoase pe termen lung și joacă un rol major în creșterea incidenței infarctului miocardic, a anginei recidivante și a necesității procedurilor de revascularizare la - pacienții cu diabet. [72, 73]

Insulina îmbunătățește metabolismul miocardic al glucozei prin facilitarea transportului glucozei în miocit, inhibarea eliberării acizilor grași liberi și creșterea metabolismului aerob prin stimularea piruvat dehidrogenazei. [74] Acționează ca un agent antiinflamator prin suprimarea proinflamatorii factorii de transcripție, reduce mediatorii inflamatori, îmbunătățește funcția endotelială prin reglarea pozitivă a căii L – argininei oxidului nitric și îmbunătățește funcția trombocitelor prin scăderea activatorului plasminogenului 1. [75–77] În studiile clinice, s-a demonstrat că insulina scade nivelul de acizi grași liberi după CABG, îmbunătățește metabolismul aerob atunci când este adăugată la soluții cardioplegice și scade nivelul speciilor reactive de oxigen, al moleculelor de adeziune și al proteinei C reactive. [78–80]

Efectul hiperglicemiei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu bypass coronarian

Hiperglicemia este asociată cu o morbiditate și mortalitate crescută atât la pacienții diabetici, cât și la pacienții nediabetici supuși intervenției chirurgicale CABG. Doenst și colegii au descoperit că pacienții cu niveluri de glucoză peste 360 mg/dL în timpul CABG au avut o incidență mai mare a morbidității și mortalității, indiferent dacă se știe că au diabet zaharat. [81] Mortalitatea a fost de trei ori mai mare la pacienții cu hiperglicemie. Fish și colegii de muncă au descoperit că nivelurile crescute postoperatorii ale glucozei serice (> 250 mg/dL) au fost asociate cu o creștere de 10 ori a complicațiilor la pacienții cu CABG. [82] Descoperiri similare privind morbiditatea postoperatorie crescută asociată cu niveluri crescute de glucoză perioperatorie au fost observate de McAlis ter și colegii, [83.] Imran și colegii, [84 de ani] Székely și colegii, [85 de ani] și Duncan și colegii. [86] Nivelurile medii de glucoză care depășesc 200 mg/dL în perioada postoperatorie sunt, de asemenea, un factor de risc crescut pentru infecțiile plăgii sternale și mediastinită. [87, 88] Valorile anormale ale glucozei înainte de operație pot fi, de asemenea, predictive pentru scăderea supraviețuirii după operație. Anderson și colegii au descoperit că pacienții cu CABG cu niveluri scăzute de glucoză a jeun aveau dublul ratei mortalității pe 1 an. [89] Imran și colegii au remarcat o corelație puternică între glicemia crescută la admitere și morbiditatea crescută după CABG. [84] Fluctuațiile în variabilitatea nivelurilor de glucoză din sânge intraoperatorie și postoperatorie au fost, de asemenea, asociate cu creșterea morții și mortalității după toate tipurile de proceduri de chirurgie cardiacă. [86] Aceste studii sugerează cu tărie că pacienții cu și fără diabet zaharat cu valori crescute ale glicemiei în perioada perioperatorie după CABG și chirurgie cardiacă au crescut morbiditatea și mortalitatea pe termen scurt și lung.

Efectele perfuziilor de insulină la pacientul cu bypass coronarian diabetic cu operație de grefă

Unul dintre cele mai timpurii studii care a arătat efectele benefice ale insulinei la pacienții diabetici cu boală cardiacă ischemică a fost studiul Diabet și Insulină-Glucoză în Infarctul Acut Miocardic (DIGAMI). [90] În acest studiu, care a implicat 620 de pacienți cu IM acut, pacienții au fost randomizați prospectiv pentru a primi o perfuzie intravenoasă (IV) de insulină cu glucoză, urmată de injecții subcutanate cu mai multe doze de insulină. Pacienții tratați cu protocolul DIGAMI au avut o reducere de 30% a mortalității pe 1 an, care a persistat în medie 3,5 ani. [91] Lazar și colegii au folosit o soluție similară (500 mL D $_{5W}$ plus 80 de unități de insulină obișnuită plus 40 mEq clorură de potasiu [KCl]), concepută pentru a menține glicemia sub 180 mg/dL pentru a determina dacă controlul glicemic ar limita, de asemenea, leziunile ischemice la pacienții diabetici supuși unei intervenții chirurgicale CABG. [92] În acest studiu prospectiv randomizat care a implicat 141 de pacienți CABG, grupul de control a primit

o acoperire cu insulină la scară variabilă, care vizează menținerea glucozei serice sub 250 mg/dL. Perfuziile de insulină au fost inițiate pe inducție anestezică și au continuat timp de 12 ore în UTI. Pacienții care au primit perfuzii cu insulină au obținut un control glicemic mai bun în sala de operație și în primele 12 ore după intervenție chirurgicală. Au avut niveluri semnificativ mai mici de lactat seric și acizi grași liberi. Deși aceste modificări metabolice favorabile nu au dus la nicio diferență a mortalității (0% pentru fiecare grup), ele s-au reflectat într-o scădere a morbidității postoperatorii și o îmbunătățire a supraviețuirii pe termen lung. Pacienții tratați cu control glicemic strict au avut indici cardiaci semnificativ mai mari și mai puțină nevoie de suport inotrop. Au luat mai puțin în greutate și au petrecut mai puțin timp pe ventilator. Aceștia au avut o incidență mai mică a infecțiilor (0% față de 13%; P = 0,01) și fibrilație atrială (15% față de 60%; P = 0,007), toate care au contribuit la o durată mai scurtă a spitalizării (6,5 față de 9,2 zile; P = 0,0003). După 5 ani de urmărire, pacienții care au obținut un control glicemic strict au avut o incidență semnificativ mai scăzută a ischemiei recurente, o clasă mai scăzută a anginei și o supraviețuire semnificativ crescută (P = 0,04). Acest studiu a arătat importanța utilizării infuziilor continue de insulină, spre deosebire de insulină subcutanată intermitentă, pentru a obține controlul glicemic (120 mg/dL până la 180 mg/dL) la pacienții cu CABG diabetici. De asemenea, a arătat că un control strâns al glicemiei nu numai că a îmbunătățit rezultatele perioperatorii pe termen scurt, dar a crescut și supraviețuirea pe termen lung și a redus evenimentele ischemice recurente. Un alt studiu observațional care sugerează beneficiile controlului glicemic strict în timpul intervenției chirurgicale cardiace a fost raportat de Furnary și colegii de muncă. [93] La 3554 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale CABG din 1987 până în 2001, perfuziile continue de insulină în care a fost folosit „Protocolul Portland" pentru a menține glicemia între 100 și 150 mg/dL au dus la niveluri medii semnificativ mai scăzute ale glucozei, care nu au putut fi atinse cu terapia intermitentă subcutanată cu insulină. Acest lucru a fost asociat cu o reducere cu 50% a mortalității operatorii la pacienții cu CABG cu diabet zaharat, împreună cu o scădere semnificativă a incidenței infecțiilor profunde ale plăgii sternului. Într-un studiu observațional de urmărire folosind - Protocolul de la Port land, Furnary și colegii de muncă au evaluat controlul glicemic folosind o formulă numită 3-BG, care a constat din media tuturor valorilor de glucoză obținute în ziua operației și în prima și a doua zi postoperatorie. [94] S-a constatat că o creștere a 3-BG este un predictor independent al mortalității perioperatorii, al infecțiilor profunde ale plăgii sternului, al fibrilației atriale, al sindromului de debit cardiac scăzut și al duratei de spitalizare.

Infecțiile plăgii sternului sunt o sursă semnificativă de morbiditate și mortalitate la pacienții diabetici CABG și sunt mai probabil să apară atunci când glicemia depășește 200 mg/dL în perioada perioperatorie. [87] Kerr și colegii au descoperit că incidența infecțiilor sternale la pacienții diabetici CABG a crescut de la 1,3% la 6,7% atunci când valorile glucozei au depășit 250 mg/dL. [88] Menținerea pacienților cu o perfuzie continuă de insulină cu valori medii ale glucozei de 100 până la 150 mg/dL a scăzut semnificativ incidența infecțiilor sternale. Hruska și colegii au reușit să scadă semnificativ incidența infecțiilor sternale la pacienții diabetici CABG prin menținerea nivelurilor de glucoză între 120 și 160 mg/dL folosind perfuzii continue de insulină. [95] Îmbunătățirea funcției fagocitare în neutrofilele pacienților diabetici cu chirurgie cardiacă poate fi mecanismul responsabil pentru incidența redusă a infecțiilor plăgilor cu perfuzii de insulină. Rassias și colegii de muncă au descoperit într-un studiu prospectiv randomizat al pacienților diabetici cu intervenții chirurgicale cardiace că neutrofile activitatea fagocitară s-a păstrat mai bine la acei pacienți cu picurare continuă de insulină decât la cei cărora li s-a administrat numai bolusuri intermitente de insulină utilizate pentru tratarea hiperglicemiei perioperatorii. [96]

Importanța controlului glicemic strict în timpul CABG a fost, de asemenea, remarcată de van den Berghe și colegii săi într-un studiu prospectiv, randomizat, care a implicat 1548 de pacienți cu ventilație internați într-o UTI, dintre care 62% au suferit o intervenție chirurgicală cardiacă și 13% au avut antecedente de diabet zaharat. [97] Pacienții au fost randomizați într-un grup convențional în care insulina a fost administrată intermitent atunci când glicemia a depășit 250 mg/dl pentru a menține un obiectiv de 180 până la 200 mg/dl față de un grup intensiv care a primit o perfuzie continuă de insulină pentru a menține nivelurile de glucoză între 80 și 110 mg/dl. Terapia intensivă cu insulină a dus la o reducere semnificativă a mortalității (10% față de 20%; P = 0,005) la acei pacienți care au necesitat 5 sau mai multe zile de îngrijire în terapia intensivă și au avut insuficiență multiorganică și sepsis. Mortalitatea chirurgicală cardiacă a fost redusă numai la acei pacienți care au necesitat 3 sau mai multe zile de îngrijire în UTI. Într-o altă încercare de a identifica pacienții care ar putea beneficia cel mai mult de un control strâns al glicemiei, D'Alessan dro și colegii au comparat rezultatele la pacienții diabetici tratați cu perfuzii intermitente de insulină subcutanată pentru a menține glicemia între 150 și 200 mg/dL față de cei tratați cu o perfuzie continuă de insulină titrată pentru a menține nivelul de glucoză sub 150 mg/dL. [98] Rezultatele clinice au fost corelate cu profilurile de risc EuroSCORE, care includ vârsta, urgența intervenției chirurgicale, FE și alte comorbidități. Pacienții cu cel mai mare EuroSCORE prezis au avut o mortalitate observată semnificativ mai mică atunci când controlul glicemic a fost atins cu perfuzii continue de insulină. Aceste rezultate și descoperirile lui van den Berghe și colegii sugerează cu tărie că pacienții diabetici cu cel mai mare risc tind să beneficieze cel mai mult de pe urma controlului strâns al glicemiei.

Care este ținta optimă pentru glucoza serică la pacientul diabetic cu bypass coronarian - control agresiv sau moderat?

Datele prezentate în acest capitol demonstrează că controlul strict glicemic îmbunătățește rezultatele la pacienții diabetici supuși unei intervenții chirurgicale CABG. Cu toate acestea, ținta optimă pentru glicemia perioperatorie este necunoscută. Studiile au arătat că menținerea glucozei serice sub 180 mg/dl reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu CABG. Cu toate acestea, efectele unui control mai agresiv asupra obiectivelor clinice sunt mai puțin clar definite. Studiile recente efectuate la pacienții cu intervenție chirurgicală și nechirurgicală în UTI și non-UTI au ridicat îngrijorarea că un control glicemic mai agresiv către normalizarea valorilor glicemiei poate crește de fapt mortalitatea. [99_102]

Pentru a determina efectele unui control glicemic mai agresiv la pacienții diabetici în timpul intervenției chirurgicale CABG, Lazar și colegii au repartizat prospectiv pacienții fie la un - protocol agresiv (țintă de glucoză din sânge 90 până la 120 mg/dL) fie moderat (țintă de glucoză din sânge 120 până la 180 mg/dL). [103] Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește incidența mortalității la 30 de zile, IM, evenimente neurologice, infecții sternale profunde sau fibrilație atrială între grupuri. Pacienții cu control agresiv au avut o incidență mai mare a

evenimentelor hipoglicemice, dar acest lucru nu a dus la nicio sechele clinice evidente. Prin urmare, un control glicemic mai agresiv nu a dus la nicio îmbunătățire semnificativă a rezultatelor clinice care nu ar putea fi

realizate cu un control mai moderat. Aceste rezultate au fost în concordanță cu un studiu realizat de Bhamidipati și colegii de muncă care a arătat că atingerea controlului glicemic (120 până la 179 mg/dL) la pacienții diabetici CABG a fost asociată cu cea mai mică cantitate de morbiditate și mortalitate. [104] Colegiul Medicilor din America recomandă acum atingerea unui nivel mai moderat de glucoză de 140 până la 200 mg/dL la pacienții cu intervenții chirurgicale și medicale. [105]

Există mai multe explicații pentru care protocolurile mai agresive pentru a obține controlul glicemic nu reușesc să îmbunătățească rezultatele clinice. Mulți pacienți au primit deja o prevenire optimă a sistemului cardiovascular cu statine, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, aspirină și programe de scădere în greutate. Prin urmare, beneficiul suplimentar al unui control mai agresiv al glucozei poate să nu fi fost la fel de semnificativ la acești pacienți. În plus, s-a demonstrat deja că controlul moderat îmbunătățește semnificativ rezultatele clinice la pacienții cu CABG, ceea ce poate fi dificil de îmbunătățit cu un protocol mai agresiv. Deși un control mai agresiv nu a îmbunătățit rezultatele pe termen scurt, a redus markerii inflamației, cum ar fi acizii grași liberi. [103] Este de imaginat că această reducere a răspunsului inflamator poate duce la rezultate îmbunătățite pe termen lung prin creșterea permeabilității grefei venoase. Vor fi necesare studii suplimentare pentru a determina cel mai optim nivel de control glicemic la pacientul diabetic supus unei intervenții chirurgicale CABG.

Managementul hiperglicemiei în perioada perioperatorie

Obținerea controlului glicemic în perioada perioperatorie necesită o abordare multidisciplinară care să includă reprezentarea de la nursing, anestezie, farmacie, chirurgie și endocrinologie. [106] La instituția noastră, am format un Comitet de control glicemic perioperator, care a dus la niveluri serice de glucoză sub 180 mg/dL în primele 48 de ore la 94% dintre toți pacienții operați de chirurgie cardiacă. [107]

Controlul glicemic la pacientul diabetic chirurgical cardiac este cel mai bine realizat cu strategii care sunt instituite în - perioada preoperatorie (Caseta 18-1). Toți pacienții trebuie să aibă nivelul hemoglobinei A1c (HbA1c) evaluat înainte de intervenție chirurgicală. Obținerea unui nivel de HbA1c înainte de intervenția chirurgicală de la pacienții diabetici și acei pacienți cu risc de hiperglicemie postoperatorie ajută la optimizarea controlului glicemic la pacienții cu niveluri crescute de HbA1c. Insulina IV este metoda preferată de administrare a insulinei pentru a obține un control glicemic rapid și eficient la pacienții internați care prezintă hiperglicemie înainte de operație. [108] Este important să se identifice toți pacienții cu funcție renală anormală, deoarece riscul de hipoglicemie este crescut la toți acești pacienți. [109]

Este important să ne dăm seama că rezistența la insulină crește în timpul intervenției chirurgicale, dar apoi scade rapid în - perioada postoperatorie (Caseta 18-2). Aceasta are ca rezultat o creștere intraoperatorie

@ CASETA 18-1 Managementul perioperator al glucozei în perioada preoperatorie

Nivelul hemoglobinei A1c (HbA1c) este obținut de la *toți* pacienții cu intervenții chirurgicale cardiace

Medicamentele hipoglicemiante orale sunt întrerupte cu 12 ore înainte de intervenție chirurgicală Pacienții cu insulină la domiciliu:

Reduceți insulina NPH cu o jumătate până la o treime

Continuați doza bazală de insulină (glargine)

Pacienții spitalizați cu hiperglicemie (> 180 mg/dL) primesc o picurare intravenoasă de insulină

CASETA 18-2 Contributori la hiperglicemia perioperatorie și managementul acesteia

Rezistența de bază la insulină
Hipotermie
Bypass cardiopulmonar
Soluții pentru cardioplegie
Inotropi
Reîncălzire

Verificați nivelul de glucoză *imediat înainte de* transferul la unitatea de terapie intensivă
Administrați picurare intravenoasă de insulină pentru niveluri ***persistente de glucoză*** peste 180 mg/dL
Monitorizarea nivelului de glucoză:
- q30-60 min
- q15min în perioadele de fluctuație rapidă

a necesarului de insulină urmată de o scădere rapidă în perioada imediat postoperatorie. Acest lucru este cauzat de hipotermie, încărcătura crescută de glucoză asociată cu eliberarea cardioplegiei, glucoza utilizată pentru amorsarea circuitului de bypass cardiopulmonar și nevoia de sprijin inotrop. [110] După întreruperea bypass-ului cardiopulmonar, când acești factori nu mai sunt prezenți, necesarul de insulină scade rapid; dacă acest lucru nu este recunoscut, poate rezulta hipoglicemie severă. [111]

În UTI, toți pacienții ar trebui să aibă niveluri serice de glucoză sub 180 mg/dL (caseta 18-3). Au fost stabilite mai multe protocoale pentru perfuziile continue de insulină în UTI. [112 – 114] Un exemplu de protocol utilizat la Centrul Medical Boston este prezentat în Figura 18-2 . Recent, algoritmii bazați pe computer au devenit disponibili comercial pentru a ajuta personalul de îngrijire în ajustarea ratelor de perfuzie de insulină. [115 , 116] Deși studiile au arătat că algoritmii bazați pe computer au fost asociați cu un control mai strict al glicemiei, nu au existat diferențe raportate în frecvența evenimentelor hipoglicemice, durata spitalizării în terapie intensivă și spitalizare sau mortalitate cu acești algoritmi; utilizarea lor depinde de preferințele medicilor și de considerentele de cost. [117 – 119]

Următoarele sunt recomandările actuale ale Societății Chirurgilor Toracici cu privire la gestionarea glicemiei în timpul intervențiilor chirurgicale cardiace la adulți [120] :

- Toți pacienții cu diabet zaharat supuși unor intervenții chirurgicale cardiace trebuie să primească o perfuzie de insulină în sala de operație și timp de cel puțin 24 de ore postoperator pentru a menține nivelul glucozei serice sub 180 mg/dL. (Clasa I; nivelul de probă B)
- Nivelurile de HbA1c trebuie obținute înainte de intervenția chirurgicală la pacienții cu diabet zaharat și la pacienții cu risc de hiperglicemie postoperatorie pentru a caracteriza nivelul de control glicemic postoperator. (Clasa I; nivelul de probă C)

e CASETA 18-3 Managementul perioperator al glucozei în Unitatea de Terapie Intensivă

Toți pacienții, cu și fără diabet zaharat, cu niveluri *persistente* de glucoză peste 180 mg/dl primesc perfuzii continue de insulină pentru a menține glicemia sub 180 mg/dl pe *durata îngrijirii în UTI.* (Clasa I; nivelul de evidență A) ***Toți pacienții*** care necesită 3 sau mai multe zile în UTI din cauza:
- Nevoia de inotropi
- Pompă cu balon intraaortic sau dispozitiv de asistență pentru ventricul stâng
- Antiaritmice
- Terapia de substituție renală

Primiți o perfuzie continuă de insulină pentru a menține glicemia sub 150 mg/dL, *indiferent* de starea lor de diabet. (Clasa I; nivel de probă B). Valorile glucozei sunt monitorizate la fiecare oră în timp ce pacientul este pe picurare de insulină și la fiecare 15 minute când nivelurile de glucoză serice sunt de 70 mg/dL sau mai mici.

120–180 mg/dL Ghid pentru perfuzia de insulină
Nu se utilizează la pacienții cu cetoacidoză diabetică acută sau sindrom hiperosmolar hiperglicemic

Scop: Scopul este de a menține nivelurile de glucoză din sânge integral și/sau înțepăturile cu degetele între 120 și 180 mg/dL.

Revizuit 03/10

	Sub intervalul dorit		*Gama dorită*	*Peste intervalul dorit*					
Nivelul glucozei	< 80 mg/dL	80–119 mg/dL	120–180 mg/dL (vezi exemplul de sfârșit de pagină)	181–220 mg/dL	221–250 mg/dL	251–300 mg/dL	301–350 mg/dL	> 351-400 mg/dL	> 400 mg/dL
Infuzie rata de « 1 unitate/h	Perfuzie D/C: se administrează 25 cc de D50 IVP *Suna MD* nivelul glucozei în 30 min. Dacă > 120 mg/dL, reporniți cu ½ rata anterioară. Reluați q 1 oră înțepăturile degetelor până când se stabilesc. Reporniți picurarea ca *mai sus oricând* glucoza este > 120 mg/dL.	Reduceți perfuzia cu 0,5 unități/oră	Odata in raza de actiune . dacă glucoză peste 2 verificări consecutive, perfuzie cu 0,5 unități/oră*	Infuzie de către 1 unitate/h	Dați 2 unități de insulină IVP și perfuzie prin 1 unitate/h	Dați 3 unități de insulină IVP și perfuzie prin 1 unitate/h	Dați 4 unități de insulină IVP și perfuzie prin 1 unitate/h	Dați 6 unități de insulină IVP și perfuzie prin 1 unitate/h	*Suna MD*
Viteza de perfuzie de 2-5 unități/h		Reduceți perfuzia cu 1 unitate/h	Odata in raza de actiune . dacă glucoză peste 2 verificări consecutive, perfuzie cu 0,5 unități/oră*	Infuzie de către 1 unitate/h	Dați 2 unități de insulină IVP și perfuzie prin 1 unitate/h	Dați 3 unități de insulină IVP și perfuzie prin 1 unitate/h	Dați 6 unități de insulină IVP și perfuzie prin 1 unitate/h	Dați 8 unități de insulină IVP și perfuzie prin 1 unitate/h	
Viteza de perfuzie de 6-10 unități/h		Reduceți perfuzia cu 2 unități/oră	Odata in raza de actiune . dacă glucoză este peste 2 verificări consecutive, perfuzie cu 1 unitate/oră	Infuzie cu 1,5 unități/oră	Dați 2 unități de insulină IVP și perfuzie cu 2 unități/oră	Dați 3 unități de insulină IVP și perfuzie cu 2 unități/oră	Dați 6 unități de insulină IVP și perfuzie cu 2 unități/oră	Dați 8 unități de insulină IVP și perfuzie cu 2 unități/oră	
Viteza de perfuzie de 11-15 unități/h		Reduceți perfuzia cu 3 unități/oră	Odata in raza de actiune. dacă glucoză peste 2 verificări consecutive, perfuzie cu 2 unități/oră*	Infuzie cu 2 unități/oră	Dați 2 unități de insulină IVP și perfuzie cu 3 unități/oră	Dați 3 unități de insulină IVP și perfuzie cu 3 unități/oră	Se administrează 6 unități de insulină IVP și perfuzie cu 3	Dați 8 unități de insulină IVP și perfuzie cu 3 unități/oră	
Viteza de perfuzie > 16 unități/oră				*Suna MD*					

Monitorizare: Verificați glicemia o dată la o oră până când este stabilă (glucoza din sânge rămâne în intervalul dorit pentru 3 măsurători consecutive), apoi reduceți controalele la o dată la două ore.

* Exemplu „O dată în interval" Glicemia ar trebui să fie verificată LA FIECARE 2 ORE în timp ce un pacient este în perfuzie de insulină

Glucoză	190	140 (în rază acum)	130 (picătură	120 (picătură	130
Unități/h	4	4	4	3.5	3.5

FIGURA 18-2 Exemplu de protocol perioperator de perfuzie continuă de insulină.

- Nivelurile de glucoză peste 180 mg/dl care apar la pacienții fără diabet zaharat numai în timpul bypass-ului cardiopulmonar pot fi tratate inițial cu o singură doză intermitentă de insulină IV, atâta timp cât nivelurile rămân sub 180 mg/dl. Cu toate acestea, la acei pacienți cu glucoză crescută persistent (peste 180 mg/dL) după bypass cardiopulmonar, trebuie instituită o picurare continuă de insulină. (Clasa I; nivelul de probă B)
- Pacienții cu și fără diabet cu glicemie crescută în mod persistent (peste 180 mg/dL) trebuie să primească perfuzii IV de insulină pentru a menține glicemia sub 180 mg/dL pe durata îngrijirii lor în UTI. (Clasa I; nivelul de probă A)
- Toți pacienții care necesită 3 sau mai multe zile în UTI din cauza dependenței de ventilație și care necesită inotropi, pompa cu balon intraaortic sau suport pentru dispozitivul de asistență VS, antiaritmice, dializă sau hemofiltrare venovenoasă continuă trebuie să aibă o perfuzie continuă de insulină pentru a menține nivelurile de glucoză la sau sub 150 mg/l, indiferent de starea lor de diabet. (Clasa I; nivelul de probă B)

Controlul glicemic după intensiv Unitatea de îngrijire

Când pacienții sunt gata să fie externați din UTI, controlul glicemic poate fi realizat printr-o combinație de agenți de insulină subcutanată cu acțiune lungă și rapidă (Figura 18-3). Pacienții sunt gata să fie transferați la a

EXEMPLU DE TRANZIȚIE DE LA PERFUZIA CONTINUĂ LA INSULINĂ TERAPIA SUBCUTANĂ

Un pacient cu diabet zaharat de tip 2 a avut nevoie de 1,5 unități pe oră pe o picurare de insulină de la 3:00 la 6:00 și tocmai a început să mănânce o dietă obișnuită, controlată cu carbohidrați. Nu există perfuzie de dextroză, terapie inotropă sau presoră. Comenzi de insulină:

1) Doza de insulină Glargin = 1,5 x 2 = 30 unități. "30 de unități subcutanate x 1 acum. Întrerupeți perfuzia de insulină la 2 ore după această injecție."

2) Insulină Lispro 6 unități de trei ori pe zi cu mesele (această doză poate fi titrată până la nouă unități cu mesele, dacă este necesar).

Injectați cu 15 minute înainte sau după prima mușcătură. Țineți dacă ați ratat masa, NPO sau dacă glucoza este <70 mg/dL.

3) Scală de corecție a insulinei cu acțiune rapidă, după cum este necesar, cu insulină la masă, la culcare și peste noapte. Adăugați la doza de insulină programată dacă pacientul mănâncă sau administrați singur pentru a corecta glucoza dacă pacientul nu mănâncă:

Glucoză	Doza
140–190	2
191–240	4
240–290	6
> 290	8

FIGURA 18-3 Exemplu de tranziție de la perfuzia continuă cu insulină la terapia

cu insulină subcutanată.

^ CASETA 18-4 Managementul perioperator al glucozei după Unitatea de Terapie Intensivă

Obiective țintă
Glicemia < 180 mg/dL în stare postprandială
Glicemia 100-140 mg/dL în stare de jeun și înainte de masă
Obiectivele sunt cel mai bine atinse cu insulină subcutanată care combină agenți de insulină cu acțiune intermediară și rapidă.
Agenții orali sunt reluați atunci când nivelurile țintă de glucoză sunt menținute și pacientul tolerează o dietă normală.
Metforminul *nu trebuie* reluat până când pacientul nu este documentat că are funcție renală normală.

regimul de insulină bazală programată atunci când îndeplinesc următoarele criterii:

- O viteză stabilă de perfuzie de insulină IV este menținută timp de cel puțin 4 ore în stare de repaus alimentar.
- Pacientul este extubat și dezactivat agenții presori.
- Pacientul este pregătit să primească nutriție orală, enterală sau parenterală. [107]

Obiectivele noastre în timpul fazei fără terapie intensivă a spitalizării pacientului sunt următoarele (Caseta 18-4):

- Vizează un nivel de glucoză din sânge sub 180 mg/dL în stare postprandială.
- Atingeți un nivel de glucoză din sânge de 100 până la 140 mg/dL în post și înainte de masă după transferul pe podea.

Cea mai bună metodă de a obține un control glicemic consistent la pacienții cu diabet zaharat stabili din punct de vedere clinic este tratamentul bazal sau bolus programat cu insulină. Acest lucru se realizează cel mai bine cu insulina subcutanată care combină insulina cu acțiune lungă sau intermediară cu insulină cu acțiune rapidă administrată simultan cu aportul nutrițional.

Referințe

1. Flaherty JD, Davidson CJ: Diabet și revascularizare coronariană, *JAMA* 293:1501, 2005.
2. Kip KE, Faxon DP, Detre KM și colab.: The National Heart, Lung and Blood Institute percutan transluminal coronarian angioplasty registry, *Circulation* 94:1818, 1996.
3. Kapur A, Malik IS, Bagger JP, et al: The Coronary Artery Revascularization in Diabetes (CARDia) Trial: background scops and design, *Am Heart J* 149:13, 2005.
4. Clough RA, Leavitt BJ, Morton JR, și colab: The effect of comorbid illness on mortality outcomes in cardiac surgery, *Arch Surg* 137:428, 2002.
5. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B și colab.: Influența diabetului zaharat asupra ieșirii timpurii și tardive vine după grefarea bypassului arterei coronare, *Ann Thorac Surg* 67:1045, 1999.
6. Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, și colab: Mediastinita și supraviețuirea pe termen lung după intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group, *Ann Thorac Surg* 70:2004, 2000.
7. Herlitz J, Wognsen GB, Karlson BW, și colab.: Mortalitatea, modul de deces și indicatori de risc pentru deces timp de 5 ani după grefarea bypassului coronarian la pacienții cu și fără antecedente de diabet zaharat, *Coron Artery Dis* 11:339, 2000.
8. Liv JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH și colab.: Riscurile de morbiditate și mortalitate la pacienții dializați supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian, *Circulation* 102:2973, 2000.
9. Birkmeyer JD, O'Connor GT, Quinton HB, et al: The effect of peripheral vascular disease on in hospital mortality rates with coronary artery bypass surgery, *J Vasc Surg* 21:445, 1995.
10. Stein B, Weintraub WS, Gebhart S, și colab: Influence of diabetes mellitus on early and late out comes after percutanous transluminal coronarian angioplasty, *Circulation* 91:979, 1995.
11. Mehta RH, Honeycutt E, Patel VD, et al: Relația dintre intervalul de timp dintre cateterizarea cardiacă și chirurgia electivă de bypass coronarian cu leziune renală acută postprocedurală, *Circulation* 124(1):5149, 2011.
12. Smith LR, Harrell FE, Rankin JS, și colab.: Determinanți ai morții cardiace precoce versus tardive la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian, *Circulation* 84 II:245, 1991.
13. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, și colab.: Diabetul zaharat crește mortalitatea pe termen scurt și morbilitatea la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian, *J Am Coll Cardiol* 40:418, 2002.
14. Morricone L, Ranucci M, Dentis și colab.: Diabet și complicații după chirurgia cardiacă: comparație cu o populație non-diabetică, *Acta Diabetol* 36:77, 1999.
15. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al: Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients, *Ann Thorac Surg* 75:472, 2003.
16. Rao V, Ivanou J, Weisel RD, et al: Predictorii sindromului de debit cardiac scăzut după bypass arterial coronarian, *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:38, 1996.
17. Woods SE, Smith JM, Sohail S, și colab: Influența diabetului zaharat de tip 2 la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian. Un studiu de cohortă prospectiv pe 8 ani, *Chest* 126:1789, 2004.
18. Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G și colab.: Efectul diabetului zaharat asupra supraviețuirii timpurii și târzii după prima intervenție chirurgicală de bypass coronarian izolat în boala cu mai multe vase, *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:144, 2003.
19. van Straten AH, Soliman Hamad MA, van Zundert și colab.: Diabet și supraviețuire după grefarea bypassului coronarian: comparație cu o populație potrivită pentru vârstă și sex, *EurJ Cardiothorac Surg* 37:1068, 2010.
20. Mohammadi S, Dagenais F, Mathieu P și colab.: Impactul pe termen lung al diabetului zaharat și al comorbidităților sale la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian primar izolat, *Circulation* 116:220, 2007.
21. O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, et al: The optimal mode of coronary revascularization for diabetics. Un studiu pe termen lung ajustat la risc care compară angioplastia coronariană și chirurgia bypass coronarian, *Eur Heart J* 19:1696, 1998.
22. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A și colab.: Rezultatul intervenției chirurgicale de bypass coronarian versus angioplastia coronariană la pacienții diabetici cu boală coronariană cu mai multe vase, *J Am Coll Cardiol* 31:10, 1998.
23. Morris JJ, Smith LR, Jones RH și colab.: Influence of diabetes and mamary artery grafting on survival after coronary bypass, *Circulation* 81:275, 1991.
24. Szabo Z, Hakanson E, Svedjeholm R: Rezultatul postoperator timpuriu și supraviețuirea pe termen mediu la 540 de pacienți diabetici și 2239 de pacienți non-diabetici supuși grefei de bypass coronarian, *Ann Thorac Surg* 74:712, 2002.
25. Leavitt BJ, Sheppard L, Maloney C și colab.: Efectul diabetului zaharat și al afecțiunilor asociate asupra - supraviețuirii pe termen lung după intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare, *Circulation* 110:41, 2004.
26. Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS și colab.: Grefa de bypass a arterei coronare la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă avansată, *Ann Thorac Surg* 66:1632, 1998.
27. Whang W, Bigger JT Jr., Diabetul și rezultatele operației de bypass a arterei coronare la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă: rezultate din baza de date CABG Patch Trial. Investigatorii și coordonatorii studiului de plasture CABG, *JAm Coll Cardiol* 36:1166, 2000.
28. Kaul TK, Agnihorn AK, Fields BL și colab.: Grefa de bypass coronarian la pacienții cu o fracțiune de ejecție de douăzeci la sută sau mai puțin, *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:1001, 1996.
29. Milano CA, White WD, Smith R și colab.: Bypass arterial coronarian la pacienții cu funcție ventriculară sever deprimată, *Ann Thorac Surg* 56:487, 1993.
30. Bell DS: Cardiomiopatia diabetică: o entitate unică sau o complicație a bolii coronariene? *Diabetes Care* 18:708, 1995.
31. van der Meer, Hillege HL, van Gilst WH, și colab.: O comparație a arterei mamare interne și a grefelor de venă safenă după intervenția chirurgicală de bypass coronarian: nicio diferență în ratele de ocluzie de 1 an și rezultatele clinice, *Circulation* 90:2367, 1994.
32. Alderman EL, Carley SD, Fisher LD și colab.: Urmărirea angiografică de cinci ani a factorilor asociați cu progresia bolii coronariene în Studiul de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS), *JAm Coll Cardiol* 22:1141, 1993.
33. Singh SK, Desai ND, Petroff SD și colab.: Impactul statusului diabetic asupra permeabilității grefei de bypass coronarian. Perspective din studiul de permeabilitate a arterei radiale, *Circulation* 118:222, 2008.
34. Choudhary BP, Antoniades C, Brading AF și colab.: Diabetul zaharat ca predictor pentru vaso-reactivitatea arterei radiale la pacienții supuși grefei coronariene după bypass, *JAm Coll Cardiol* 50:1047, 2007.
35. Hirotani T, Kameda T, Kumamoto T, et al: Effects of coronary artery bypass grafting using internal mamary arteries for diabetic patients, *JAm Coll Cardiol* 34:532, 1999.
36. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H: Revascularizare mamară internă bilaterală versus unilaterală la pacienții cu diabet, *Circulation* 108:1343, 2003.
37. Matsa M, Paz Y, Gurevitch J, și colab.: Grefe de artere toracice interne scheletizate bilateral la pacienții cu diabet zaharat, *J Thorac Cardiovasc Surg* 121:668, 2001.
38. Investigatorii BARI: Influența diabetului zaharat asupra mortalității și morbidității pe 5 ani într-un studiu randomizat care compară CABG și PTCA la pacienții cu boală multivasală: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), *N Engl J Med* 335:217, 1996.
39. Investigatorii BARI: Rezultatul de șapte ani în investigația de revascularizare a angioplastiei bypass prin tratament și starea diabetică, *JAm Coll Cardiol* 35:1122, 2000.
40. Rogers WJ, Alderman EL, Chaitman BR, et al: Grupul de studiu BARI: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI): date clinice și angiografice de bază, *Am J Cardiol* 75:9C, 1995.
41. Investigatorii BARI: Un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala coronariană, *N Engl J Med* 360(24):2503, 2009.
42. King SB, Kosinski AS, Guyton RA și colab.: Mortalitatea de opt ani în Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). J Am Coll Cardiol 35: 1116 – 21, 2000.
43. Kurbaan AS, Bowkaer TJ, Ilsley CD și colab.: Diferența în mortalitatea populațiilor diabetice și non-diabetice CABRI și relația sa cu boala coronariană și modul de revascularizare, *Am J Cardiol* 87:947, 2001.
44. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, și colab: Impactul clinic și economic al diabetului zaharat asupra tratamentului percutanat și chirurgical al pacienților cu boală coronariană cu mai multe vase: perspective din studiul Studiului de terapie revascularizare arterială (ARTS), *Circulation* 104:533, 2001.
45. Booth J, Clayton T, Pepper J și colab.: Studiu randomizat, controlat al intervenției chirurgicale de bypass coronarian versus intervenția coronariană percutanată la pacienții cu boală coronariană cu mai multe vase . Urmărire de șase ani pentru studiul Stent or Surgery (SOS), *Circulation* 118:381, 2008.
46. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM și colab.: Chirurgia de bypass a arterei coronare în comparație cu intervențiile coronariene percutanate pentru boala cu mai multe vase: o analiză în colaborare a datelor individuale ale pacienților din zece studii randomizate, *Lancet* 373:1190, 2009.
47. Kapur A, Hall RJ, Malik IS și colab: Comparație randomizată a intervenției coronariene percutanate cu bypass-ul arterei coronare la pacienții diabetici. Rezultatele pe 1 an ale studiului CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes), *J Am Coll Cardiol* 55:432, 2010.
48. Banning AP, Westaby S, Morice MC și colab.: Pacienți diabetici și non-diabetici cu boală coronariană principală stângă și/sau cu 3 vase: comparație a rezultatelor cu chirurgia cardiacă și stenturile cu eluție de paclitxel, *JAm Coll Cardiol* 55:1067, 2010.
49. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW și colab.: Bypass versus stenturi cu eluție medicamentoasă la 3 ani la pacienții SYNTAX cu diabet sau sindrom metabolic, *Ann Thorac Surg* 92:240, 2011.
50. Ohno T, Ohashi T, Asakura T și colab.: Impactul retinopatiei diabetice asupra rezultatului cardiac după intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare: studiu observațional prospectiv, *Ann Thorac Surg* 81:608, 2006.
51. Wong TY, Rosamond W, Chang PP și colab.: Retinopathy and risk of congestive heart failure, *JAMA* 293:63, 2005.
52. Ohno T, Ando J, Ono M, et al: Efectul benefic al chirurgiei de bypass coronarian asupra supraviețuirii la pacienții cu retinopatie diabetică, *EurJ Cardiothorac Surg* 30:881, 2006.
53. Farkouth ME, Domanski M, Sleeper LA, et al: Strategies for multi-vessel revascularization in patients with diabet, *N Engl J Med* 367:2375, 2012.
54. Boden NE, Taggart DP: Diabetul cu boală coronariană – o țintă în mișcare pe fondul terapiilor în evoluție ? *N Engl J Med* 360:2570, 2009.
55. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, și colab: The bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetised trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on heart mortality and myocardial infarct, *Circulation* 120:2529, 2009.
56. Hollis LD, Smith PK, Anderson R și colab.: Ghid ACCF/AHA pentru chirurgia de bypass a arterei coronare. Un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 58:123, 2011.
57. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa reduc mortalitatea la pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, *Circulation* 104:2767, 2001.
58. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA, și colab.: Comparație a rezultatelor în spital și pe un an la pacienții cu și fără diabet zaharat supuși intervenției cateterului percutanat (de la National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry), *Am J Cardiol* 90:1062, 2002.
59. Choi D, Kim SK, Choi SH și colab.: Efecte preventive ale rosiglitazonei asupra restenozei după implantarea de stent coronarian la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabetes Care* 27:2654, 2004.

60. Luciani N, Nasso G, Guadino M și colab.: Grefa de bypass coronarian la pacienții cu diabet de tip II: o comparație între pacienții insulino-dependenți și non-insulino-dependenți la urmărirea pe termen scurt și mediu, *Ann Thorac Surg* 76:1149, 2003.
61. Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD și colab.: Efectul diabetului zaharat ajustat în funcție de risc asupra mortalității și morții după intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare, *Ann Thorac Surg* 79:1570, 2005.
62. Estrada CA, Young JA, Nifong LW și colab.: Rezultate și hiperglicemie perioperatorie la pacienții cu sau fără diabet zaharat supuși grefei de bypass coronarian, *Ann Thorac Surg* 75:1392, 2003.
63. Opie LH: Efectele ischemiei regionale asupra metabolismului glucozei și acizilor grași. Ratele relative ale producției de energie aerobă și anaerobă în timpul infarctului miocardic și comparație cu efectele anoxiei, *Circulation* 38:152, 1976.
64. Sowers JR, Epstein M: Diabet zaharat și hipertensiune arterială asociată, boli vasculare și nefropatie, *Hypertension* 26:869, 1995.
65. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL și colab.: Activarea receptorului pentru punctele finale de glicare avansată: un mecanism pentru disfuncția vasculară cronică în vasculopatia diabetică și ateroscleroza, *Circ Res* 84:489, 1999.
66. Viassara H: Progrese recente în produsele finale de glicație avansată și complicațiile diabetice, *Diabetes* 46:519, 1997.
67. Dandena P, Algada A, Mohauty P și colab.: Insulina inhibă factorul nuclear intranuclear kappa B și simulează 1 kappa B în celulele mononucleare la subiecții obezi: dovezi pentru efectul antiinflamator, *J Clin Endocrinol Metab* 86:3257, 2001.
68. Guerci B, Bohme P, Kearney-Schwartz A, et al: Endothelial dysfunction and type-2 diabetes, *Dia betes Metab* 27:436, 2001.
69. Park JT, Takahara N, Gabriele A, et al: Induction of endothelin-1 expression by glucose. Un efect asupra activării proteinei kinazei-c, *Diabetes* 49:1239, 2001.
70. Lazar HL, Joseph L, San Mateo C și colab.: Exprimarea sintetazei de oxid nitric inductibil în conductele utilizate la pacienții cu diabet zaharat supuși revascularizării coronariene, *J Card Surg* 25:120, 2010.
71. Guzik TS, Mussa S, Gastaldi D și colab.: Mecanisme de creștere a producției de superoxid vascular în diabetul zaharat uman: rolul NAD(1) H Oxidaze și endothelial nitric oxide synthase, *Circulation 105* :1656, 2001.
72. Davi G, Catalan I, Averna M: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus, *N Engl J Med* 322:1769, 1990.
73. Marfella R, Esposito K, Gionata R și colab.: Molecule de adeziune circulante la oameni: rolul hiperglicemiei și hiperinsulinemiei, *Circulation* 201:2247, 2000.
74. Suzuka K, Kono T: Dovezi că insulina determină translocarea activității de transport a glucozei la membrana plasmatică din locul de stocare intracelular, *Proc Natl Acad Sci USA* 77:2542, 1980.
75. Langovche L, Vanhorebeek I, Vlaselaers D, et al: Terapia intensivă cu insulină protejează endotul pacienților în stare critică, *J Clin Invest* 115:1177, 2005.
76. Johassen AK, Jack MN, Ejos OD și colab.: Protecția miocardică prin insulină la reperfuzie necesită administrare precoce și este medicată prin AKT și semnalizarea supraviețuirii celulelor kinazei p70s6, *Circ Res* 89:1191, 2001.
77. Gao F, Gao E, Yur și colab.: Oxidul nitric mediază efectul antiapoptotic al insulinei în ischemia-reperfuzie miocardică: rolurile p13-kinazei, AKT și fosforilării endoteliale de oxid nitric sintetazei , *Circulation* 105:1497, 2002.
78. Svensson S, Svedjeholm R, Ekroth R: Metabolismul traumatic al inimii: absorbția substraturilor și efectele insulinei devreme după operațiile cardiace, *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:1063, 1990.
79. Rao V, Merante F, Weisel RD, și colab.: Insulina stimulează piruvat dehidrogenaza și protejează cardiomiocitele ventriculare umane de ischemia simulată, *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:485, 1998.
80. Dandona P, Aljada A, Mohanty P și colab.: Insulina inhibă factorul intranuclear KB și stimulează KB în celulele mononucleare la subiecții obezi: dovezi pentru un efect antiinflamator, *J Clin Endo crinol Metab* 86:7357, 2001.
81. Doenst T, Wiseysundera D, Karkouti K, et al: Hiperglicemia în timpul bypass-ului cardiopulmonar este un factor de risc independent pentru mortalitate la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace, *J Thorac Cardiovasc Surg* 130:1140, 2005.
82. Fish LH, Weaver TW, Moore AL și colab.: Valoarea glicemiei postoperatorii în prezicerea complicațiilor și a duratei șederii după grefarea bypassului coronarian, *Am J Cardiol* 92:74, 2003.
83. McAlister FA, Man J, Bistritz L, și colab.: Diabet și chirurgie de bypass coronarian: o examinare a controlului glicemic perioperator și a rezultatelor, *Diabetes Care* 26:1518, 2003.
84. Imran SA, Random TB, Buth KR, și colab.: Impactul nivelului de glucoză seric de admitere asupra rezultatelor în spital după intervenția chirurgicală de bypass coronarian, *Can J Cardiol* 26:151, 2010.
85. Székely A, Levin J, Miao Y, et al: Impact of hyperglycemia on perioperatory mortality after coronary artery greft surgery, *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:430, 2001.
86. Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A, et al: Riscul de concentrații de glucoză din sânge intraoperator și postoperator în predicția rezultatelor după chirurgia cardiacă, *Anesthesiology* 112:860, 2010.
87. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH și colab.: Controlul glicemic perioperator și riscul de complicații infecțioase într-o cohortă de adulți cu diabet zaharat, *Diabetes Care* 22:1408, 1999.
88. Kerr K, Furnary A, Grunkemeier G, et al: Controlul glucozei reduce riscul de infecții ale rănilor la diabetici după operații pe cord deschis, *Ann Thorac Surg* 63:365, 1997.
89. Anderson RE, Klerdal K, Ivert T: Glicemia a jeun și mortalitatea după intervenția chirurgicală de bypass a arterei coronare, *Eur Heart J* 26:1513, 2005.
90. Malmberg K, Ryden L, Efendic S și colab.: Studiu randomizat al perfuziei cu insulină-glucoză urmată de tratament subcutanat cu insulină la pacienții diabetici cu infarct miocardic acut (Studiul DIGAMI): efecte asupra mortalității la 1 an, *JAm Coll Cardiol* 26:57, 1995.
91. Grupul de studiu DIGAMI: Studiu prospectiv, randomizat al tratamentului intensiv cu insulină asupra supraviețuirii pe termen lung după infarctul miocardic acut la pacienții cu diabet zaharat, *Br Med J* 314:1512, 1997.
92. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, și colab: Tight glycemic control in diabetic artery coronary bypass greft patients îmbunătățește rezultatele perioperatorii și scade evenimentele ischemice recurente, *Circulation* 109:1497, 2004.
93. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL și colab.: Infuzia continuă de insulină reduce mortalitatea la pacienții cu diabet zaharat supuși grefei de bypass coronarian, *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1007, 2003.
94. Furnary A, Wu Y, Bookin S: Efectul hiperglicemiei și al infuziilor intravenoase continue de insulină asupra rezultatelor procedurilor chirurgicale cardiace: Portland Diabetic Project, *Endocr Pract* 10 (Suppl 2): 21, 2004.
95. Hruska LA, Smith JM, Hendy MP și colab.: Infuzia continuă de insulină reduce complicațiile infecțioase în diabet după intervenția chirurgicală coronariană, *J Card Surg* 20:402, 2005.
96. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda și colab.: Infuzia de insulină îmbunătățește funcția neutrofilelor la pacienții diabetici cu chirurgie cardiacă, *Anesth Analg* 88:1011, 1996.
97. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulina therapy in critically ill patients, *N Engl J Med* 345:1359, 2001.
98. D'Alessandro C, Leprince P, Golmard JL și colab.: Controlul glicemic strict reduce mortalitatea așteptată EuroScore la pacienții diabetici supuși revascularizării miocardice, *J Thorac Cardiovasc Surg* 134:29, 2007.
99. Investigatorii studiului NICE-SUGAR, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al: Control intensiv versus convențional al glucozei la pacienții critici, *N Engl J Med* 360:1283, 2009.
100. Acton to control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byinton RP, et al: Effects of intensive glucose downing in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 358:2545, 2008.
101. Grupul UKPDS: Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicațiilor la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2. (UKPDS 34), *Lan cet* 352:854, 1993.
102. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahond A, Chalmer J, et al: Control intensiv al glicemiei și rezultatele vasculare la pacienții cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 358:2560, 2008.
103. Lazar HL, McDonnell MM, Chipkin S și colab.: Efectele controlului glicemic agresiv versus moderat asupra rezultatelor clinice la pacienții cu bypass coronarian diabetic, *Ann Surg* 254(3):458, 2011.
104. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ și colab.: Superioritatea controlului moderat al hiperglicemiei la controlul strict la pacienții supuși grefei de bypass coronarian, *J Thorac Cardiovasc Surg* 141:1, 2010.
105. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R și colab.: Pentru Comitetul de ghiduri clinice al Colegiului American al Medicilor: Utilizarea terapiei intensive cu insulină pentru gestionarea controlului glicemic la pacienții spitalizați. Un ghid de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor, *Ann Intern Med* 154:260, 2011.
106. Alexanian SM, McDonnell ME, Akhtar S: Crearea unui program de control glicemic perioperator, *Anesthesiol Res Pract* 46:59, 2011.
107. McDonnell ME, Alexanian SM, White L, Lazar HL: Un primer pentru a obține controlul glicemic la pacientul chirurgical cardiac, *J Card Surg* 27:470, 2012.
108. Friedberg SJ, Lan YW, Blum JJ, Gregerman RI: Absorbția insulinei: un factor major în rezistența aparentă la insulină și controlul diabetului zaharat de tip 2, *Metabolism* 55:614, 2006.
109. Varghese P, Gleason V, Sorokin R și colab.: Hipoglicemia la pacienții spitalizați tratați cu agenți anti-hiperglicemie, *J Hosp Med* 2:234, 2007.
110. London MJ, Grunwald GK, Shroyer AL, și colab.: Asociația de management cardiac rapid și administrarea de glucocorticoizi în doze mici până la doze moderate cu hiperglicemie perioperatorie, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 14:631, 2000.
111. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP și colab.: Încercarea de a menține normoglicemia în timpul bypass-ului cardiopulmonar cu insulină poate iniția hipoglicemie postoperatorie, *Anesth Analg* 89:1091, 1999.
112. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS și colab.: Implementarea unui protocol sigur și eficient de perfuzie de insulină într-o unitate medicală de terapie intensivă, *Diabetes Care* 27:461, 2004.
113. Krikorian A, Ismail-Beigi F, Moghissi ES: Comparații ale diferitelor protocoale de perfuzie de insulină: o revizuire a literaturii recente, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13:198, 2009.
114. Donihi A, Rea R, Haas L, et al: Safety and effectiveness of a standardized 80-150 gm/dl IV insulina protocol in the Medical Intensive Care Unit: > 11.000 hours of experience, *Diabetes* 55:459, 2006.
115. Davidson PC, Steed RD, Bode BW: Glucommander: un sistem de insulină intravenoasă condus de computer, dovedit a fi sigur, simplu și eficient în 120.618 de ore de funcționare, *Diabetes Care* 28:2418, 2005.
116. Juneja R, Roudebush C, Kumar N și colab.: Utilizarea unui program computerizat de perfuzie de insulină intravenoasă pentru controlul glicemiei în unitatea de terapie intensivă, *Diabetes Technol Ther* 9:232, 2007.
117. Newton CA, Smiley D, Bode BW, și colab.: Un studiu de comparație a protocolului de perfuzie de insulină continuă în unitatea de terapie intensivă medicală: algoritmi ghidați de computer versus algoritmi standard pe coloană , *J Hosp Med* 5:432, 2010.
118. DeStantis AJ, Schmeltz LR, Schmidt K și colab.: Managementul în spitalizare al hiperglicemiei: experiența nord-vest, *Endocr Pract* 12:491, 2006.
119. Rea RS, Donihi AC, Bobeck M, et al: Implementarea unui protocol de perfuzie de insulină intravenoasă în unitatea de terapie intensivă, *Am J Health Syst Pharm* 64:385, 2007.
120. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR și colab.: Seria de ghiduri de practică a Societății Chirurgilor Toracici: managementul glicemiei în timpul chirurgiei cardiace pentru adulți, *Ann Thorac Surg* 87:663, 2009.

PARTEA a IV-a

EPIDEMIOLOGIE ȘI MANAGEMENTUL CORONARIAN ACUT SINDROAME LA PACIENȚI CU DIABET

Epidemiologia coronarienilor acute Sindroame la pacienții cu diabet

Anselm K. Gitt

19 POVARĂ GLOBALĂ A BOLI CARDIOVASCULARE ȘI DIABET, 239

DIABETUL ÎN PROCEDE ALEATORIZATE CONTROLATE ȘI STUDII DE REGISTRE ALE SINDROMALOR CORONARIANE ACUTE, 243

Diabetul în control randomizat Studii de coronarian acut Sindroame, 243

Diabetul în Registrul Studiilor de Acute Sindroame coronariene, 245

DIABET NEDIAGNOSTAT ÎN PACIENȚI CU CARDIOVASCULAR BOALA SI CORONARIA ACUTA EVENIMENTE DE SINDROM, 247

REZUMAT, 249

REFERINȚE, 249

POVARA GLOBALĂ A BOLILOR CARDIOVASCULARE ȘI A DIABETULUI

Bolile cardiovasculare sunt cauza numărul unu de deces la nivel mondial. [1] În 2008, aproximativ 17,3 milioane de oameni au murit din cauza bolilor cardiovasculare, reprezentând aproximativ o treime din totalul deceselor; Se estimează că 7,3 milioane au fost cauzate de boală coronariană și alte 6,2 milioane de accident vascular cerebral. [2] Până de curând, bolile cardiovasculare erau mai frecvente în țările dezvoltate, dar în ultimii ani țările cu venituri mici și medii au fost afectate în mod disproporționat. Conform Raportului de stare globală din 2010 al Organizației Mondiale a Sănătății privind bolile netransmisibile, peste 80% dintre decesele cauzate de boli cardiovasculare au loc în țările cu venituri mici și medii, fără diferențe între bărbați și femei, [1] predominant ca urmare a bolii cardiace ischemice (Fig. 19-1). [2] În plus, numărul persoanelor care mor din cauza bolilor cardiovasculare va crește până la 23,3 milioane până în 2030; cardiopatia ischemică va rămâne principala cauză de deces în 2030 (Fig. 19-2). [3]

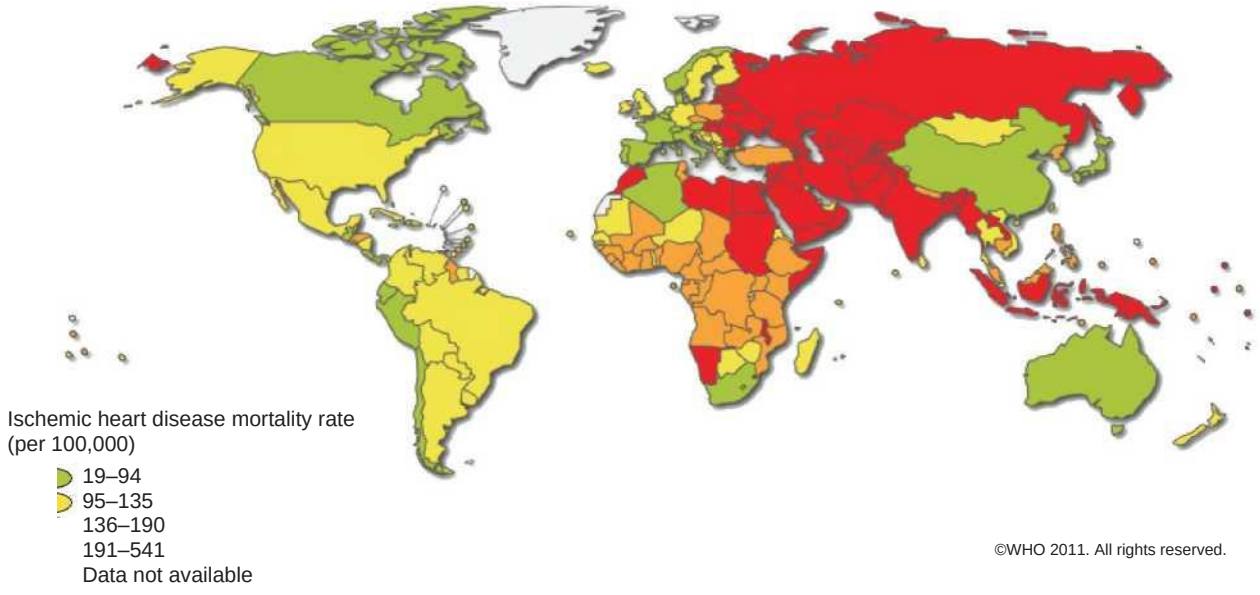
Cei mai importanți factori de risc comportamental ai bolilor cardiovasculare sunt alimentația nesănătoasă, inactivitatea fizică și consumul de tutun. Acestea pot contribui la creșterea tensiunii arteriale, la anormalitatea lipidelor din sânge, la creșterea glicemiei și la supragreutate și obezitate. Frecvența în creștere a obezității și a stilului de viață sedentar – factori majori de risc pentru dezvoltarea diabetului de tip 2, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare – va contribui și mai mult la ca diabetul să devină o problemă clinică și de sănătate publică în creștere la nivel mondial.

Federația Internațională de Diabet (IDF) raportează că 371 de milioane de oameni au avut diabet în 2012 (vezi și Capitolul 1). Prevalența mondială a diabetului a fost de 8,4% în populația cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani, inclusiv aproximativ - 50% (29,2% până la 81,2%) dintre care aveau diabet nediagnosticat ; au existat diferențe mari în prevalență și proporții diagnosticate între diferite regiuni și țări din întreaga lume (Fig. 19-3). [4]

În 2012, 4,8 milioane de oameni au murit din cauza complicațiilor diabetului zaharat. [4] În clasamentul cauzelor de deces, diabetul va trece de la locul 11 în anul 2002 la locul 7 în 2030 (Tabelul 19-1). [3]

INTERHEART, [5] un studiu de caz-control standardizat pe scară largă, care a implicat 15.152 de pacienți cu infarctul miocardic acut și 14.820 de martori, a examinat relația dintre factorii de risc cardiovascular importanți, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și stilul de viață, și infarctul miocardic în 52 de țări din întreaga lume. Studiul a identificat diabetul zaharat ca fiind asociat cu o cotă ajustată mai mult decât dublată pentru dezvoltarea infarctului miocardic (odds ratio [OR] 2,37, interval de încredere 95% [CI] 2,07-2,71) pentru populația generală după ajustarea pentru toți ceilalți factori de risc. [5]

Într-un studiu populațional din Danemarca, toți cei 3,3 milioane de locuitori cu vârsta de cel puțin 30 de ani și peste au fost identificați prin sistemul danez de înregistrare civilă și urmați timp de 5 ani, din 1997 până în 2002, de o legătură la nivel individual a registrelor naționale pentru a estima riscul cardiovascular asociat diabetului zaharat. [6] Pacienții cu diabet care primesc medicamente pentru scăderea glicemiei și persoanele fără diabet , atât cu, cât și fără infarct miocardic anterior,



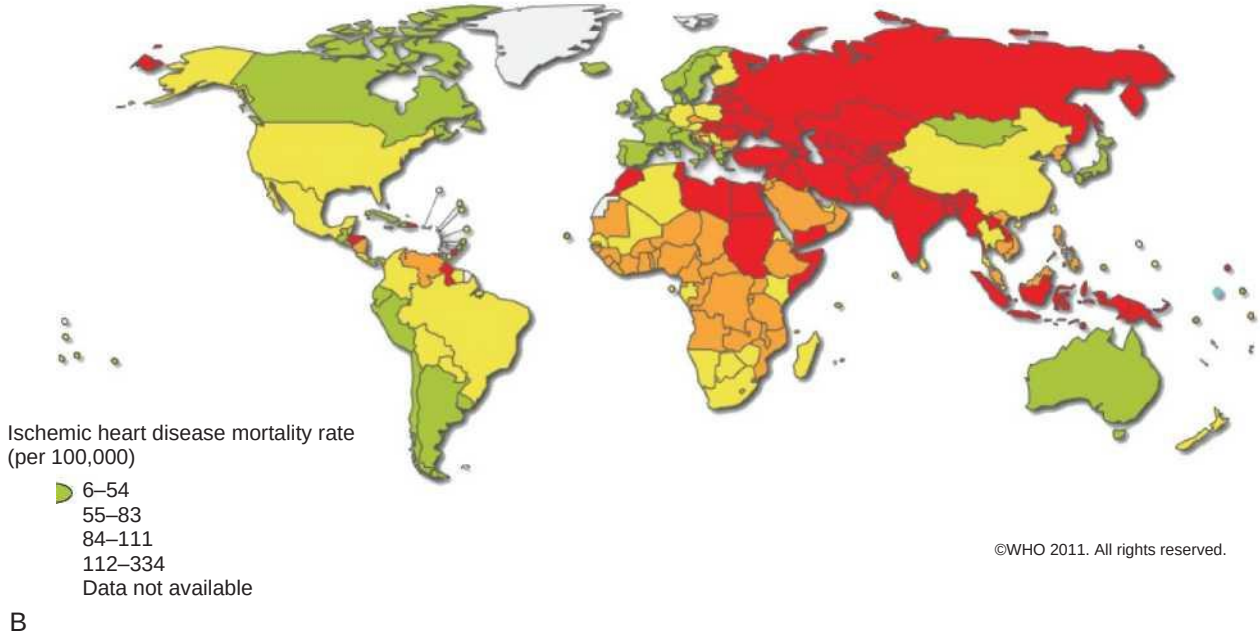


FIGURE 19-1 Global distribution of age standardized ischemic heart disease mortality rates (per 100,000) in men (A) and women (B). *(Data from Mendis S, Puska P, Norrving B, eds: Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, Switzerland, 2011, World Health Organization (WHO). Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf.)*

au fost comparate. Indiferent de vârstă și sex, riscurile (HR) pentru decesul cardiovascular au fost la fel de mari la pacienții cu diabet zaharat fără infarct miocardic anterior ca și la pacienții nediabetici cu infarct miocardic anterior (HR la bărbați 2,42 și, respectiv, 2,44 și $P = 0,60$; *HR* la femei 2,45 și respectiv 2,00, 61; < Fig. 19-4). [6] Pe baza acestor date, diabetul zaharat ar putea fi văzut ca un echivalent al riscului de boală coronariană. Ratele de incidență a infarctului miocardic pe parcursul celor 5 ani de urmărire în acest studiu la bărbați și femei cu diabet și fără infarct miocardic anterior au fost de 7,3%, respectiv 6,9%; pentru cei cu diabet zaharat și infarct miocaral anterior , ratele de incidență au fost de 23,7% și, respectiv, 25,0% (Tabelul 19-2 , Fig. 19-5). [6]

Lipsesc studii suplimentare pe populație, cu urmărire pe termen lung, care să descrie prevalența sindroamelor coronariene acute (SCA) la pacienții cu diabet. Datele disponibile despre pacienții cu diabet zaharat sunt eterogene, deoarece pacienții diabetici cu o durată lungă a bolii au un risc cardiovascular diferit față de pacienții cu durata mai scurtă a bolii. Tipul de tratament pentru diabet, adică insulină versus - noninsulina, se corelează, de asemenea, cu riscul de SCA, reflectând cel mai probabil diferențele în severitatea bolii de bază. Într-un cadru ideal, ar fi de dorit informații privind riscul pe termen lung al unui pacient cu diabet zaharat nou diagnosticat pentru boala coronariană și complicațiile acesteia, dar datele privind riscul pe termen lung de evenimente cardiovasculare pentru pacienții cu debut nou de diabet sunt puține. Acest

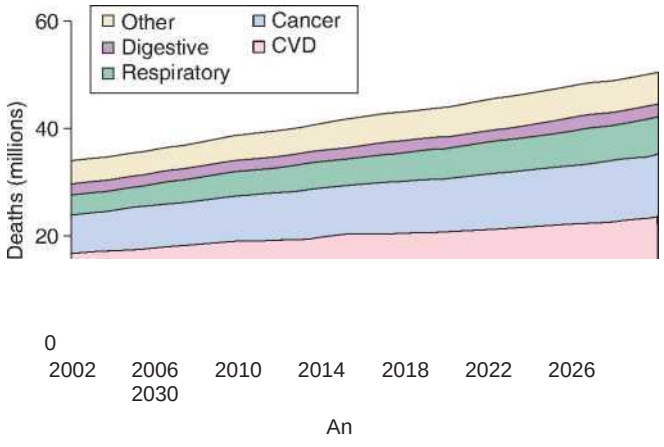


FIGURA 19-2 Proiecția deceselor globale din diferite boli de bază până în 2030. În 2030 vor exista aproximativ 23 de milioane de decese cauzate de boli cardiovasculare . CVD = Boală cardiovasculară . *(Modificat din Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and load of disease from 2002 to 2030, PLoS medicine 2006;3:e442.)*

informațiile ar putea fi obținute numai dacă pacienții au fost - urmăriți prospectiv din momentul primului lor diagnostic de diabet zaharat. În teorie, o astfel de abordare ar fi posibilă în țările în care sistemele de înregistrare civilă pot fi corelate, de exemplu, cu registrele de prescripție medicală, permițând identificarea pacienților la care a fost inițiat un tratament de scădere a glicemiei.

Deși studiile bazate pe populație cu privire la prevalența SCA la pacienții cu diabet zaharat sunt rare, datele din studiile controlate randomizate (RCT), precum și din studiile observaționale prospective, cum ar fi anchetele și registrele în cadrul SCA oferă câteva perspective suplimentare.

TABLE 19-1 Projected Changes in Rankings for 15 Leading Causes of Death, 2002 and 2030

CATEGORY	DISEASE OR INJURY	2002 RANK	2030 RANK	CHANGE IN RANK
Within top 15	Ischemic heart disease	1	1	1
	Cerebrovascular disease	2	2	0
	Lower respiratory infections	3	5	-2
	HIV/AIDS	4	3	+1
	COPD	5	4	+1
	Perinatal conditions	6	9	-3
	Diarrheal diseases	7	16	-9
	Tuberculosis	8	23	-15
	Tracheal, bronchial, lung cancers	9	6	+3
	Road traffic accidents	10	8	+2
	Diabetes mellitus	11	7	+4
	Malaria	12	22	+10
	Hypertensive heart disease	13	11	+2
	Self-inflicted injuries	14	12	+2
	Stomach cancer	15	10	+5
Outside top 15	Nephritis and nephrosis	17	13	+4
	Colon and rectum cancers	18	15	+3

Boala cardiacă ischemică va rămâne cauza numărul unu de deces. Diabetul va trece de la locul 11 la locul 7 în 2030.

SIDA = sindromul imunodeficienței dobândite; *BPOC* = boală pulmonară obstructivă cronică; *HIV* = virusul imunodeficienței umane.

Date de la Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and load of disease 2002 to 2030, *PLoS Med* 3:e442, 2006.

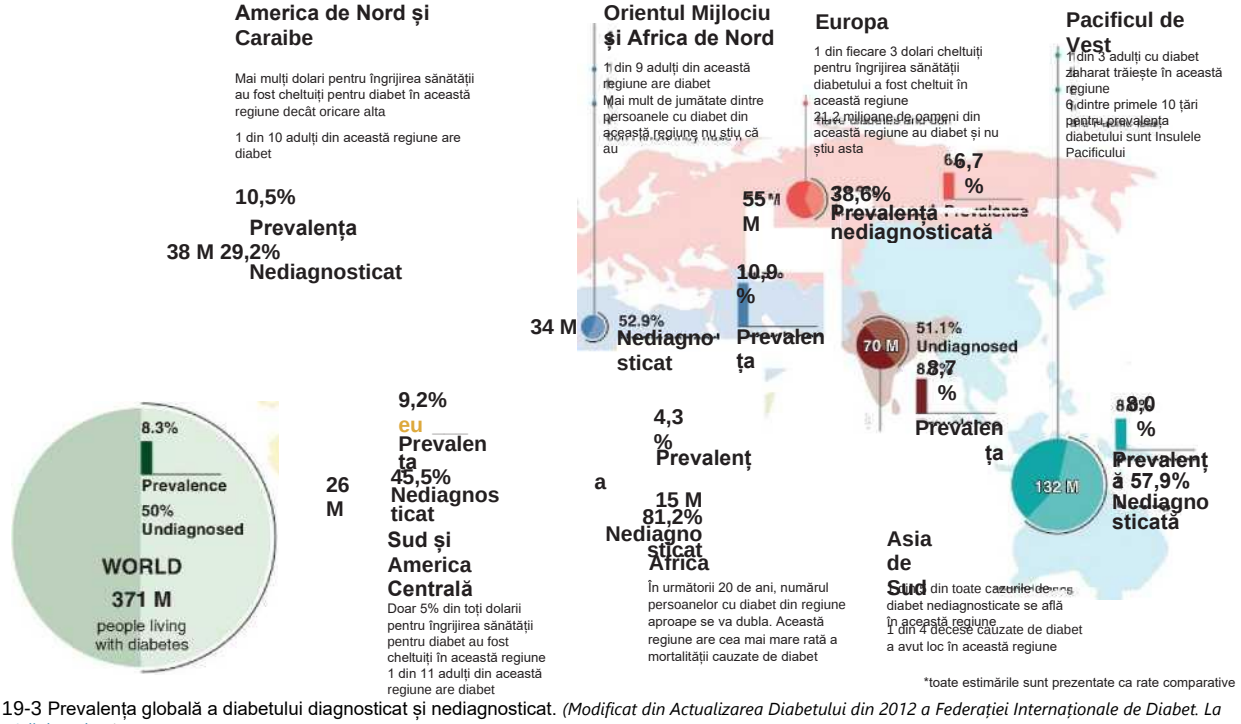

America de Nord și Caraibe
Mai mulți dolari pentru îngrijirea sănătății au fost cheltuiți pentru diabet în această regiune decât oricare alta
1 din 10 adulți din această regiune are diabet
10,5%
Prevalența
38 M 29,2%
Nediagnosticat
Orientul Mijlociu și Africa de Nord
1 din 9 adulți din această regiune are diabet
Mai mult de jumătate dintre persoanele cu diabet din această regiune nu știu că au
55 M
10,9 %
Prevalen ța
34 M
52.9%
Nediagno sticat
Europa
1 din fiecare 3 dolari cheltuiți pentru îngrijirea sănătății diabetului a fost cheltuit în această regiune
21,2 milioane de oameni din această regiune au diabet și nu știu asta
38,6%
Prevalență nediagnosticată
6,7 %
70 M
51.1%
Undiagnosed
8,7 %
Prevalen ța
Pacificul de Vest
1 din 3 adulți cu diabet zaharat trăiește în această regiune
6 dintre primele 10 țări pentru prevalența diabetului sunt Insulele Pacificului
8,0 %
Prevalenț ă 57,9%
Nediagno sticată
132 M
8.3%
Prevalence
50%
Undiagnosed
WORLD
371 M
people living with diabetes
26 M
9,2%
eu
Prevalen ța
45,5%
Nediagnos ticat
Sud și America Centrală
Doar 5% din toți dolarii pentru îngrijirea sănătății pentru diabet au fost cheltuiți în această regiune
1 din 11 adulți din această regiune are diabet
4,3 %
Prevalenț a
15 M
81,2%
Nediagno sticat
Africa
În următorii 20 de ani, numărul persoanelor cu diabet din regiune aproape se va dubla. Această regiune are cea mai mare rată a mortalității cauzate de diabet
Asia de Sud
din toate cazurile de diabet nediagnosticate se află în această regiune
1 din 4 decese cauzate de diabet a avut loc în această regiune
*toate estimările sunt prezentate ca rate comparative

FIGURA 19-3 Prevalența globală a diabetului diagnosticat și nediagnosticat. *(Modificat din Actualizarea Diabetului din 2012 a Federației Internaționale de Diabet. La www.idf.org/ diabetatlas .)*

	Fără MI anterior	MI anterior	Fără MI anterior	MI anterior	Total
IM (fatal sau nonfatal)					
Bărbați	32.231 (2,2)	7.846 (15,9)	2.466 (7,3)	984 (23,7)	71.374 (2,2)
Femei	21.787 (1,3)	3.325 (14,0)	2.168 (6,9)	587 (25,0)	
Accident vascular cerebral (fatal sau nefatal)					
Bărbați	36.878 (2,5)	3.937 (7,8)	3.245 (9,6)	544 (27,4)	90.371 (2,8)
Femei	40.535 (2,5)	2.152 (9,0)	3.118 (10,0)	322 (14,2)	
Moartea coronariană					
Bărbați	24.135 (1,6)	8.226 (16,7)	2.511 (7,4)	1.137 (27,4)	67.816 (2,1)
Femei	24.394 (1,5)	4.321 (18,2)	2.392 (7,6)	700 (30,9)	
Moartea cardiovasculară					
Bărbați	51.698 (3,5)	9.928 (20,1)	4.937 (14,6)	1.417 (34,1)	139.985 (4,3)
Femei	60.311 (3,7)	5.842 (24,5)	4.950 (15,6)	902 (39,8)	
IM sau moarte coronariană					
Bărbați	44.579 (3,0)	12.461 (25,2)	3.735 (11,1)	1.583 (38,14)	108.882 (3,3)
Femei	36.369 (2,2)	5.887 (24,7)	3.348 (10,6)	920 (40,5)	
IM, accident vascular cerebral sau moarte cardiovasculară					
Bărbați	95.603 (6,4)	16.026 (32,5)	7.854 (23,3)	2.046 (49,3)	233.170 (7,1)
Femei	94.922 (5,8)	8.190 (34,4)	7.332 (23,2)	1.197 (52,8)	
Mortalitatea de toate cauzele					
Bărbați	114.931 (7,7)	14.375 (29,1)	8.566 (25,4)	1.851 (44,6)	287.471 (8,8)
Femei	129.844 (7,9)	8.393 (35,3)	8.365 (26,4)	1.146 (50,5)	

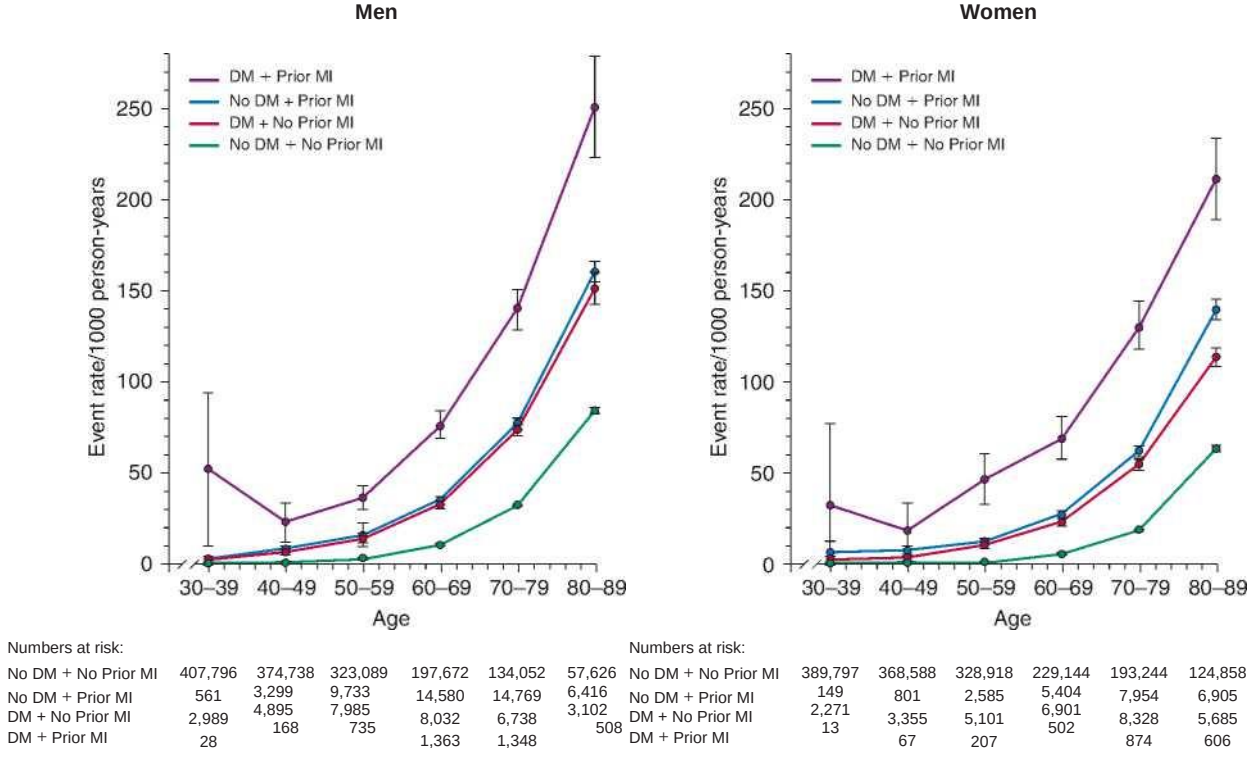


FIGURE 19-4 Event rates for cardiovascular mortality in men (A) and women (B) stratified by age in relation to diabetes mellitus (DM) and a prior myocardial infarction (MI). *(Modified from Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al: Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people,* Circulation *117:1945-1954, 2008.)*

TABLE 19-2 Events and Incidence Rates for Major Adverse Cardiovascular Complications Stratified by Diabetes Status and by Prior Myocardial Infarction

	EVENTS, N (%)*	
	NO DIABETES MELLITUS	DIABETES MELLITUS

IM, infarct miocardic.

*În procente din grupul de risc respectiv (de exemplu, numărul de IM la bărbații cu diabet zaharat și anterioară de IM și procentul tuturor bărbaților cu diabet zaharat și anterioară de IM). Date de la Schramm TK, Gislason GH, Kober L și colab.: Pacienții cu diabet care necesită terapie de scădere a glicemiei și nondiabetici cu un infarct miocardic anterior prezintă același risc cardiovascular: un studiu de populație de 3,3 milioane de oameni, *Circulation* 117:1945-1954, 2008.

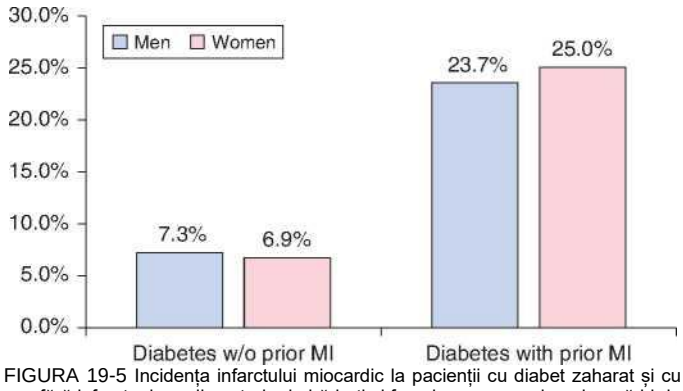


FIGURA 19-5 Incidența infarctului miocardic la pacienții cu diabet zaharat și cu sau fără infarct miocardic anterior la bărbați și femei pe parcursul unei urmăriri de 5 ani. *(Modificat din Schramm TK, Gislason GH, Kober L , et al: Pacienții cu diabet care necesită terapie de scădere a glicemiei și non-diabetici cu un infarct miocardic anterior prezintă același risc cardiovascular: un studiu de populație de 3,3 milioane de oameni,* Circulation *117:1945-1954, 2008).*

DIABETUL ÎN PROCEDE ALEATORIZATE CONTROLATE ȘI STUDII DE REGISTRE ALE SINDROMALOR CORONARIANE ACUTE

Se consideră că RCT oferă cel mai înalt nivel de dovezi pentru recomandări din ghidurile științifice de tratament. În mod ideal, acestea ar trebui să fie reprezentative pentru populația clinică acoperită de recomandarea ghidului. Cu toate acestea, prin natura lor, RCT-urile exclud adesea pacienții vârstnici și pacienții cu anumite comorbidități, cum ar fi insuficiența renală și, prin urmare, lipsa generalizării rezultatelor studiului la mediul real. De exemplu, Steg și colegii [7] au comparat pacienții cu infarct miocardic acut înscriși în Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE) care au participat la un studiu randomizat, cei care erau eligibili pentru studiu, dar care nu au fost înscriși și cei care nu erau eligibili . Pacienții care au fost înrolați în RCT au avut un risc de bază mai scăzut și o mortalitate mai scăzută decât pacienții care nu au fost înrolați, chiar și atunci când au fost eligibili pentru studiu. Pe baza acestei analize, autorii au recomandat prudență în ceea ce privește extinderea constatărilor obținute în RCT la populația generală cu infarct miocardic acut. Într-o analiză despre importanța traducerii datelor din studiile și registrele randomizate în informații clinice, Brown și colegii [8] a regretat faptul că rezultatele studiilor observaționale sunt adesea - respinse în favoarea studiilor prospective randomizate.

Studiile observaționale prospective oferă o oportunitate fără precedent de a estima cel puțin epidemiologia bolilor și utilizarea variată a strategiilor de management, precum și rezultatele acestora, la pacienții consecutivi în practica clinică. Datele sunt obținute dintr-o selecție de pacienți din „lumea reală", dintre care mulți ar fi excluși din RCT, într-o varietate de setări clinice. În studiile randomizate ale SCA, numărul de pacienți cu diabet zaharat este în general mai mic decât în - studiile observaționale ale SCA. Acest lucru se poate datora vârstei mai înaintate și a unei prevalențe mai mari a comorbidităților, cum ar fi insuficiența renală la pacienții cu diabet, care poate duce la excluderea din ECR. În 11 ECR ale Grupului de Studiu pentru Tromboliza în Infarctul Miocardic (TIMI) care evaluează tratamentul SCA, [9] doar 17,1% din populația studiată avea diabet zaharat, comparativ cu 25% din registrul GRACE. [10] Sondajele și registrele ajută, de asemenea, la verificarea faptului că practica zilnică din viața reală este în concordanță cu ceea ce este recomandat în ghiduri, completând astfel ciclul de realizare a cercetării clinice, scrierea ghidurilor și implementarea ghidurilor în clinici.

practica. [11] Studiile observaționale formează baza unei părți importante din cunoștințele medicale pe care le avem astăzi și sunt complementare RCT-urilor. [12] În domeniul ACS, există o multitudine de studii observaționale naționale și internaționale, cum ar fi GRACE, [13] inițiativa de îmbunătățire a calității ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) poate suprima efectele adverse prin stratificarea rapidă a riscului pacienților cu angină instabilă , [14] și registrul Euro Heart Survey ACS [15] ; aceste studii descriu prevalența diabetului zaharat și impactul acestuia asupra modelelor de tratament și a rezultatelor în mediul real.

Diabetul în studii randomizate controlate de sindroame coronariene acute

Deși criteriile și obiectivele de intrare ale RCT-urilor trebuie să fie bine definite pentru a se potrivi cu nevoile pentru aprobarea viitoare a noilor strategii de tratament, cei care au proiectat RCT-uri mai recente au încercat să mențină criteriile de includere cât mai deschise posibil pentru a reflecta mai bine populația țintă generală de pacienți. Din cauza prevalenței ridicate a diabetului în populație , a criteriilor de eligibilitate mai puțin restrictive și a dimensiunilor mai mari ale eșantioanelor de studiu, numărul și proporțiile de pacienți cu diabet înrolați în studii clinice randomizate mai recente au fost rezonabil de ridicate pentru a permite analize cu putere rezonabilă ale subgrupurilor de pacienți cu diabet care au participat.

Donahoe și colegii [9] a analizat datele cumulate a 11 RCT independente [16 –26] al Grupului de Studiu TIMI, care a evaluat terapiile SCA la 62.036 de pacienți (46.577 cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST [STEMI] și 15.459 cu sindrom coronarian acut cu denivelare a segmentului ST - [NSTEMI-ACS]) din 1997 până la 20 de ani, a evaluat influența mortalității după diabet zaharat6. ACS. Un total de 10.613 pacienți (17,1%) au avut diabet zaharat la intrarea în studiu. Pacienții cu diabet au fost mai în vârstă și au avut mai des boli concomitente, precum și intervenții coronare anterioare în comparație cu acei participanți fără diabet (Tabelul 19-3). După ajustarea pentru diferențele dintre aceste caracteristici inițiale și caracteristicile de gestionare a SCA în diferite studii, diabetul predominant la prezentarea cu SCA a fost asociat în mod independent cu rate semnificativ mai mari de mortalitate la 30 de zile și la 1 an pentru toate subseturile de SCA, pacienți cu STEMI, NSTEMI și angină instabilă (UA; Tabelul 19-4).

Norhammar și colegii [27] a examinat asocierile dintre diabetul zaharat și rezultatele la pacienții cu SCA fără supradenivelare ST chiar și după luarea în considerare a amplorii bolii coronariene și a strategiilor de revascularizare aplicate în studiul randomizat prospectiv, randomizat, multicentric FRISC II (Fragmin and Fast Revascularization during Instability of Coronary Artery Disease). Această analiză care compară pacienții cu și fără diabet randomizat la strategia invazivă primară versus nea demonstrat că revascularizarea precoce a NSTE-ACS fie cu intervenție coronariană percutanată (PCI) fie cu bypass coronarian (CABG) părea să aibă același efect relativ benefic atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără diabet. Cu toate acestea, incidența decesului și a IM a crescut semnificativ la pacienții cu diabet zaharat versus fără diabet în ambele strategii de tratament, invaziv și conservator (Fig. 19-6).

Proporția de pacienți cu diabet a fost chiar mai mare în studiul mai recent de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu Prasugrel - Tromboliza în infarctul miocardic

TABLE 19-3 Baseline Characteristics of Patients With and Without Diabetes Presenting With Unstable Angina, Non-ST-elevation MI, or ST Elevation MI in 11 Independent Randomized Controlled Trials Evaluating ACS Therapy from 1997 to 2006

	ALL PATIENTS WITH ACS			PATIENTS WITH UA OR NSTEMI			PATIENTS WITH STEMI		
	With Diabetes (N=10,613)	Without Diabetes (N=51,423)	*P* Value	With Diabetes (N=3457)	Without Diabetes (N=12,002)	*P* Value	With Diabetes (N=7156)	Without Diabetes (N=39,421)	*P* Value
Age, median (IQR), yr	63 (55-71)	59 (51-69)	< 0.001	63 (55-70)	60 (52-69)	< 0.001	63 (55-71)	59 (50-68)	< 0.001
Age 75 yr or older (%)	(13.0)	(11.0)	< 0.001	(12.9)	(11.3)	< 0.001	(13.0)	(10.9)	< 0.001
Men No. (%)	7073 (66.6)	39,747 (77.3)	< 0.001	2220 (64.2)	8781 (73.2)	< 0.001	4853 (67.8)	30,966 (78.6)	< 0.001
Geographic region No. (%)									
North America	3504 (33.0)	12,808 (24.9)	< 0.001	2151 (62.2)	6595 (55.0)	< 0.001	1353 (18.9)	6212 (15.8)	< 0.001
Western Europe	2950 (27.8)	17,148 (33.4)	< 0.001	560 (16.2)	2859 (23.8)	< 0.001	2390 (33.4)	14,289 (36.3)	< 0.001
Other*	4159 (39.2)	21,467 (41.8)	< 0.001	746 (21.6)	2548 (21.2)	< 0.001	3413 (47.7)	18,919 (48.0)	< 0.001
BMI, median (IQR), kg/m^2	28.2 (25.4-31.5)	26.6 (24.2-29.4)	< 0.001	29.7 (26.6-33.3)	27.6 (25.0-30.7)	< 0.001	27.7 (25.0-30.9)	26.4 (24.2-29.3)	< 0.001
Current smoker, No./total No. (%)†	2970/10,590 (28.1)	23,630/51,321 (46.0)	< 0.001	734/3450 (21.3)	4228/11,979 (35.3)	< 0.001	2236/7140 (31.3)	19,402/39,342 (49.3)	< 0.001
History, No./total No. (%)									
Hypertension	6473/10,562 (61.3)	19,644/51,157 (38.4)	< 0.001	2449/3456 (70.9)	5819/12,001 (48.5)	< 0.001	4024/7106 (56.6)	13,825/39,156 (35.3)	< 0.001
Hyperlipidemia	2870/6872 (41.8)	8265/30,545 (27.1)	< 0.001	1538/2942 (52.3)	4059/9655 (42.0)	< 0.001	1332/3930 (33.9)	4206/20,890 (20.1)	< 0.001
Prior MI	2587/10,549 (24.5)	8386/51,267 (16.4)	< 0.001	1254/3453 (36.3)	3266/11,994 (27.2)	< 0.001	1333/7096 (18.8)	5120/39,273 (13.0)	< 0.001
Prior CABG surgery	853/10,612 (8.0)	2104/51,417 (4.1)	< 0.001	640/3457 (18.5)	1427/12,001 (11.9)	< 0.001	213/7155 (3.0)	677/39,416 (1.7)	< 0.001
Prior heart failture	754/10,558 (7.1)	1483/51,304 (2.9)	< 0.001	371/3452 (10.8)	548/11,996 (4.6)	< 0.001	383/7106 (5.4)	935/39,308 (2.4)	< 0.001
TIMI risk index, median (IQR)‡	21.8 (16.4-28.5)	18.9 (13.7-25.8)	< 0.001	21.2 (16.4-27.0)	19.2 (14.2-25.5)	< 0.001	22.2 (16.5-29.2)	18.8 (13.6-26.0)	< 0.001
Killip class 2-4 No./total No, (%)§	1191/8765 (13.6)	4362/45,362 (9.6)	< 0.001	209/2088 (10.0)	424/7413 (5.7)	< 0.001	982/6677 (14.7)	3938/37,949 (10.4)	< 0.001
Creatinine clearance, median (IQR), mL/min	83.0 (62.9-107.8)	84.7 (65.8-107.6)	< 0.001	90.4 (68.7-117.9)	90.5 (70.0-115.7)	< 0.001	79.8 (60.7-103.1)	83.2 (64.7-105.5)	< 0.001

SI conversion factor: To convert creatinine clearance to mL/sec, multiply by 0.0167.

BMI = Body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); CABG = coronary artery bypass graft; IQR = interquartile range; NSTEMI = non–ST-segment elevation myocardial infarction; UA = unstable angina.

*Others includes Argentina, Australia, Belarus, Brazil, Bulgaria, Chile, China, Colombia, Costa Rica, Croatia, Czech Republic, Estonia, Hong Kong, Hungary, India, Israel, Jordan, Korea, Latvia, Lebanon, Lithuania, Malaysia, New Zealand, Poland, Romania, Russia, South Africa, Singapore, Slovakia, Slovenia, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, Uruguay, and Venezuela.

†Current smokers are patients self-identified as currently smoking tobacco, irrespective of duration of smoking history or number of packs per day.

‡The range of scores for TIMI risk index for all patients with ACS are 3.3 to 107.5 for patients with diabetes and 1.6 to 131.2 for patients without diabetes; for patients with UA or NSTEMI, 4.0 to 80.8 with diabetes and 1.7 to 120.1 without diabetes; and for patients with STEMI, 3.3 to 107.5 with diabetes and 1.6 to 131.2 without diabetes.

§Killip class is a grading system of heart failure in the setting of ACS. Class I is defined as the absence of rales over the lung fields and the absence of an S_3; class II, the presence of rales that do not clear with coughing over one half or less of the lung fields or the presence of an S_3; class III, the presence of rales that do not clear with coughing over more than half the lung fields; and class IV, cardiogenic shock.

Data from Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes, *JAMA* 298:765-775, 2007.

TABLE 19-4 Mortality at 30 Days and 1 Year of Patients With Versus Without Diabetes Presenting With Unstable Angina, Non-ST-segment Elevation MI, or ST-segment Elevation MI in 11 Independent Randomized Controlled Trials Evaluating Acute Coronary Syndrome Therapy from 1997 to 2006

	MORTALITY AT 30 DAYS			MORTALITY AT 1 YEAR*		
	INCIDENCE, %			INCIDENCE, %		
	With Diabetes	Without Diabetes	Adjusted OR (95% CI)†	With Diabetes	Without Diabetes	Adjusted OR (95% CI){
UA or NSTEMI	2.1	1.1	1.78 (1.24-2.56)	7.2	3.1	1.65 (1.30-2.10)
STEMI	8.5	5.4	1.40 (1.24-1.57)	13.2	8.1	1.22 (1.08-1.38)
All ACS	6.4	4.4	1.40 (1.26-1.56)	11.2	6.8	1.33 (1.20-1.48)

*Reported as Kaplan-Meier event rates at 12 months (360 days).
†Adjusted for age; sex; region of enrollment; smoking status; history of hypertension; prior myocardial infarction; congestive heart failure; coronary artery bypass graft surgery; systolic blood pressure; heart rate; creatinine clearance at enrollment; use of aspirin, beta blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, or angiotensin II receptor blockers (ARBs); and hypolipidemic therapy during hospitalization for ACS. Infarct location and administration of thrombolytics were also included in the STEMI model.
{Aspirin, beta blockers, ACE inhibitors or ARBs, thienopyridines, and lipid lowering therapy at time of discharge were included in the model.
Data from Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes, *JAMA* 298:765-775, 2007.

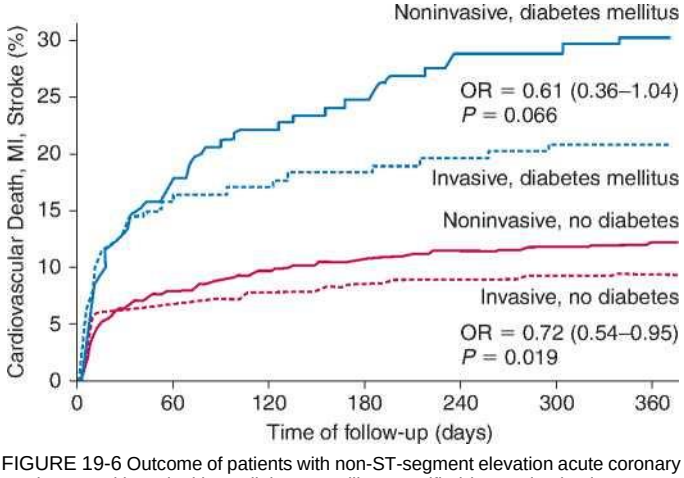


FIGURE 19-6 Outcome of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with and without diabetes mellitus stratified by randomized treatment strategy (invasive versus noninvasive) in the FRISC II trial. *(Modified from Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, et al: Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization,* J Am Coll Cardiol *43:585-591, 2004.)*

(TRITON-TIMI 38) (23,1% cu diabet zaharat) [28] și Studiul inhibării trombocitelor și a rezultatelor pacientului (PLATO) [29] (25,0% cu diabet zaharat) comparând prasugrel și, respectiv, ticagrelor cu clopidogrel pentru tratamentul SCA. În ambele studii care au comparat diferite strategii de inhibare a trombocitelor în SCA, pacienții cu diabet zaharat versus fără diabet au avut o mortalitate semnificativ mai mare la un an (Tabelul 19-5) independent de strategiile de tratament (Figurile 19-7). și 19-8). (Vezi și capitolul 15.)

În ciuda progreselor în tratamentul SCA pe baza datelor din numeroase RCT, amploarea mortalității în exces asociată - diabetului în rândul pacienților cu SCA rămâne considerabilă , independent de straturile de tratament alese.

Diabetul în studiile de registru ale sindroamelor coronariene acute

O serie de registre prospective ale pacienților cu SCA furnizează în prezent o mulțime de date standardizate cu privire la caracteristicile pacientului, practicile clinice și rezultatele la nivel mondial.

Ca parte a Programului Euro Heart Survey al Societății Europene de Cardiologie (ESC), au fost întreprinse mai multe sondaje și registre privind tratamentul și rezultatul SCA între 2000 și 2008. Sondajul ACS I a fost înrolat prospectiv.

10.484 de pacienți în Europa în 2000 și 2001, [30] dintre care 2352 (23,0%) au avut diabet zaharat, 562 au fost tratați numai cu dietă, 1112 au primit numai terapie orală de scădere a glicemiei, 561 au primit numai insulină și 117 au primit atât tratament oral, cât și tratament cu insulină. Mortalitatea în spital a fost - semnificativ mai mare la pacienții cu diabet decât la cei fără diabet pentru STEMI (9,8% versus 5,7%), cu un risc ajustat de mortalitate în spital de 1,6 (95% CI 1,2-2,1) [31] ; Pacienții tratați cu insulină au avut cea mai mare mortalitate.

În sondajul ACS II, realizat în 2004, au fost înrolați 6385 de pacienți cu SCA, dintre care 1587 (25,0%) aveau diabet predominant. [32] Mortalitatea în spital a fost semnificativ mai mare la pacienții cu diabet zaharat atât pentru STEMI (7,3% față de 4,6%), cât și pentru NSTE-ACS (3,6% față de 1,9%). [33] Pacienții cu diabet au avut o mortalitate semnificativ crescută la un an după STEMI și NSTE-ACS, cu o diferență și mai pronunțată în ultimul grup de pacienți (Fig. 19-9). Într-o analiză multivariabilă care a ajustat pentru diferențele dintre caracteristicile inițiale și în tratamentul acut și pe termen lung, diabetul a avut o șansă independentă de 37% crescută pentru mortalitatea la 1 an (OR 1,37, IC 95% 1,09-0,71). [33]

GRACE a fost un studiu observațional prospectiv al pacienților internați cu SCA la 94 de spitale din 14 țări. Într-un subgrup de 16.116 pacienți internați în perioada aprilie 1999 până în septembrie 2001, 25,0% au avut diabet zaharat. Franklin și colegii [10] au raportat că pacienții cu diabet au o probabilitate mai mică de a fi tratați conform ghidurilor și au avut un risc crescut de insuficiență cardiacă, insuficiență renală, șoc cardiogen și deces (Tabelul 19-6). [10]

Inițiativa de îmbunătățire a calității CRUSADE a comparat aderarea la recomandările de tratament de la Ameri can College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) ghiduri pentru NSTE-ACS în rândul a 46.410 de pacienți din 413 spitale din SUA. În această populație NSTE-ACS , 33,1% dintre pacienți aveau diabet zaharat. [34] Similar cu rezultatele din registrul GRACE, [10] pacienții cu diabet au fost mai puțin probabil să primească tratamente recomandate de ghid . Mortalitatea spitalicească a fost de 5,4% la diabetul netratat cu insulină, 6,8% la pacienții cu diabet zaharat tratat cu insulină și 4,4% la pacienții nediabetici. Cota ajustată de deces a fost de

IV

1,14 (95% CI 1,02-1,29) pentru diabetul netratat cu insulină și 1,29 (1,12-1,49) pentru diabetul tratat cu insulină în comparație cu pacienții fără diabet. [34] Probabilitatea pentru reinfarct, precum și pentru insuficiența cardiacă congestivă și transfuzia de globule roșii a fost crescută în mod similar la subgrupul de pacienți cu diabet (Tabelul 19-7). [34]

TABLE 19-5 Comparison of Patient Characteristics and Outcomes of Patients With and Without Diabetes in the TRITON and PLATO Trials

	TRITON TRIAL[29]			PLATO TRIAL[28]		
	Diabetes N = 3146 (23.1%)	No Diabetes N = 10,462 (76.9%)	P-Value	Diabetes N = 4662 (25.0%)	No Diabetes N= 13,951 (75.0%)	P-Value
Baseline Characteristics						
STEMI (%)	28.7	40.8	< 0.001	21.0	27.0	< 0.001
NSTE-ACS (%)	68.5	56.4	< 0.001	79	73	< 0.001
Age (yr)	63	60	< 0.001	64	61	< 0.001
Age older than 75 yr (%)	15.0	13.0	< 0.001	17.4	14.8	< 0.001
Women (%)	33.0	24.0	< 0.001	34.8	26.2	< 0.001
BMI (kg/m^2)	29.0	27.0	< 0.001	28.7	27.0	< 0.001
Hypertension (%)	80.0	59.0	< 0.001	81.6	60.1	< 0.001
Smoker (%)	27.0	41.0	< 0.001	24.8	39.6	< 0.001
Prior MI (%)	23.0	16.0	< 0.001	27.0	18.4	< 0.001
Prior CABG (%)	12.0	6.0	< 0.001	10.0	4.6	< 0.001
MI (%)	10.7	8.0	< 0.001	8.7	5.6	< 0.001
Composite Outcome Observed in the Trials						
CV death, MI, stroke (%)	14.6	9.9	< 0.001	15.2	9.3	< 0.001

CV = Cardiovascular.
Modified from Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the Trial to AssessImprovement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38, Circulation 2008;118:1626-36 and James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial, Euro Heart J 2010; 31:3006-3016.

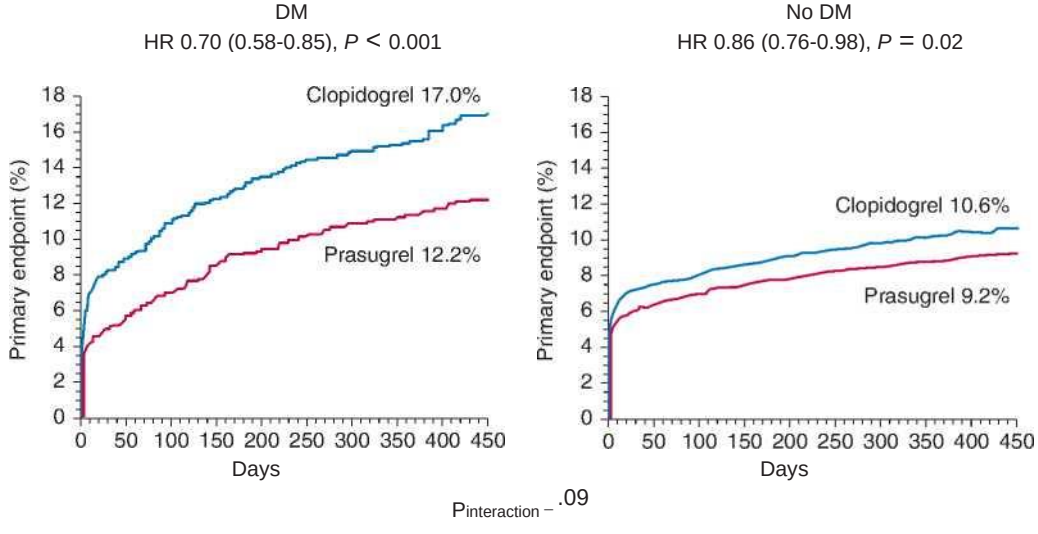
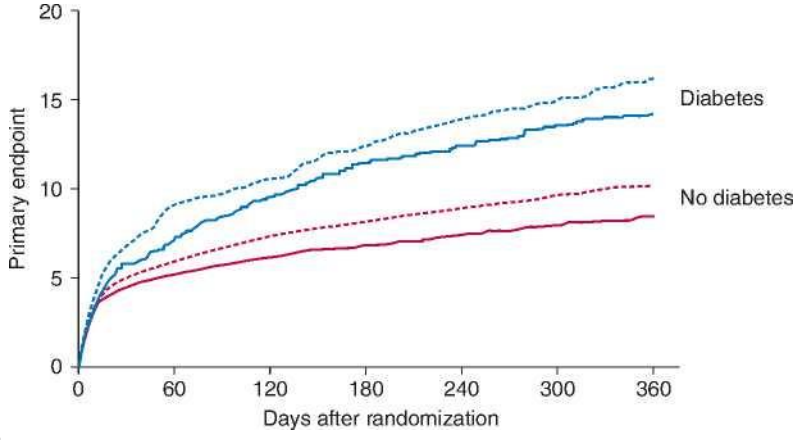


FIGURE 19-7 Kaplan-Meier curves for prasugrel versus clopidogrel stratified by diabetes status for the primary endpoint of death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke. *(Modified from Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al: Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38,* Circulation *118:1626-1636, 2008.)*

Toate registrele SCA raportate ajung la concluzia comună că pacienții cu SCA cu diabet zaharat au mai puține șanse de a primi tratamentul recomandat de ghid și sunt mai susceptibili de a prezenta evenimente adverse pe termen scurt și lung.

Euro Heart Survey privind diabetul și inima [35] au recrutat 3488 de pacienți pentru a studia prevalența reglării anormale a glicemiei la pacienții adulți cu boală coronariană , dintre care două treimi s-au prezentat cu boală coronariană instabilă. Anselmino și colegul 36 a examinat impactul aderării la liniile directoare pentru tratamentul medical (medicamentul bazat pe dovezi [EBM]) și pentru revascularizare la pacienții cu și fără diabet cu evenimente cardiovasculare pe termen lung (deces, infarct miocardic și accident vascular cerebral). Utilizarea crescută atât a EBM, cât și a revascularizării a fost asociată cu rate mai scăzute ale evenimentelor la pacienții cu diabet (11,6% față de 14,7% pentru EBM; 9,9% față de 16,9% pentru revascularizare; Fig. 19-10). Deși nu a fost furnizată nicio analiză separată pentru a discrimina pacienții cu boală coronariană stabilă și instabilă, aceste date încurajează implementarea îmbunătățită a ghidurilor bazate pe dovezi pentru a reduce evenimentele cardiovasculare adverse, în special la pacienții cu diabet.



Number at risk:

Ticagrelor	2326	2113	2045	1959	1593	1199	953
Clopidogrel	2336	2084	2041	1968	1604	1225	975
Ticagrelor	6999	6507	6407	6252	5143	3955	3191
Clopidogrel	6952	6434	6318	6153	5044	3869	3097

FIGURE 19-8 Kaplan-Meier curves for ticagrelor versus clopidogrel stratified by diabetes status for the primary endpoint of death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke. *(Modified from James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al: Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial,* Eur Heart J *31:3006-3016, 2010.)*

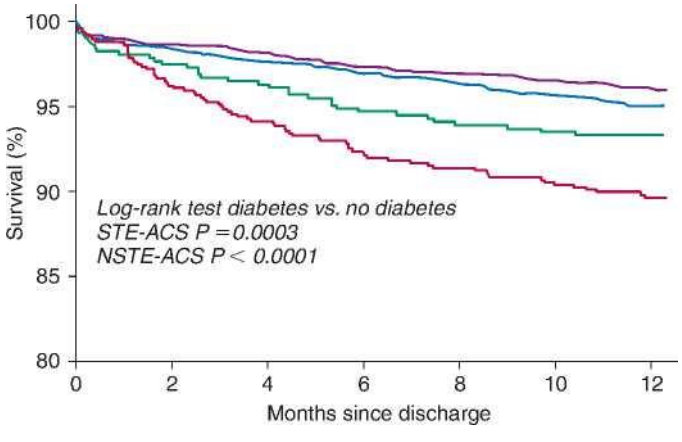


FIGURA 19-9 Curbele Kaplan – Meier pentru sindroamele coronariene acute cu supradenivelarea segmentului ST și fără supradenivelare a segmentului ST stratificate în funcție de starea diabetului pentru mortalitatea de orice cauză timp de 1 an după spitalizare. Creșterea mortalității în rândul pacienților cu diabet a fost și mai pronunțată la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. *(Modificat din Hasin T, Hochadel M, Gitt AK și colab.: Comparație între tratament și rezultat al sindromului coronarian acut la pacienții cu diabet zaharat versus pacienții fără diabet zaharat,* Am J Cardiol *103:772 778, 2009.)*

DIABET NEDIAGNOSTAT LA PACIENȚI CU BOLĂ CARDIOVASCULARĂ ȘI EVENIMENTE DE SINDROM CORONAR ACUT

Intoleranța la glucoză și factorii de risc tradiționali asociați - pentru bolile cardiovasculare, cum ar fi dislipidemia și hipertensiunea arterială, ar putea fi prezente cu mulți ani înainte de a se pune diagnosticul de diabet zaharat. [37]

Euro Heart Survey privind diabetul și inima [35] a fost întreprins pentru a studia prevalența regulării anormale a glucozei la pacienții adulți cu boală coronariană în Europa. Au fost înrolați un total de 4196 de pacienți trimiși la un cardiolog din cauza CAD, dintre care 2107 au fost internați pe bază acută (91% cu SCA) și 2854 pentru consultație electivă . În cadrul populației SCA, 31,5% dintre pacienți aveau diabet zaharat cunoscut. Un test oral de toleranță la glucoză (OGTT) a fost efectuat pentru a caracteriza metabolismul glucozei la pacienții fără diabet zaharat cunoscut anterior. La cei 923 de pacienți cu SCA și fără diabet cunoscut, OGTT a identificat încă 22% cu diabet nou diagnosticat și încă 36% cu glucoză a jeun afectată (IFG) sau cu toleranță la glucoză afectată (IGT) (Fig. 19-11). În plus față de pacienții cu diabet cunoscut din această populație, majoritatea pacienților cu SCA consultați de cardiologi aveau patologic

TABELUL 19-6 Asocierea dintre diabetul zaharat și rezultatele la pacienții consecutivi cu sindroame coronariene acute care participă la Registrul GRACE

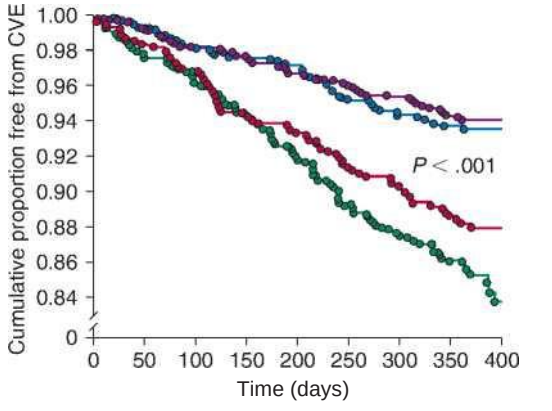
REZULTAT	STEMI *	NSTEMI *	UA *
Moarte	1,48 (1,03-2,13)	1,14 (0,85-1,52)	1,41 (1,02-1,95)
Șoc cardiogen	1,08 (0,76-1,53)	1,09 (0,79-1,50)	1,33 (0,88-2,02)
Insuficiență cardiacă	1,74 (1,43-2,11)	1,88 (1,60-2,21)	1,80 (1,50-2,18)
Insuficiență renală	1,50 (1,00-2,23)	1,72 (1,32-2,25)	2,12 (1,45-3,08)

Comparația pacienților cu diabet zaharat versus fără diabet pentru fiecare obiectiv final.
NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; UA = angină instabilă.
*Datele sunt cote ajustate (interval de încredere de 95%).
Date de la Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F și colab: Implicații ale diabetului la pacienții cu sindroame coronariene acute. The Global Registry of Acute Coronary Events, *Arch Intern Med* 164:1457-1463; 2004.

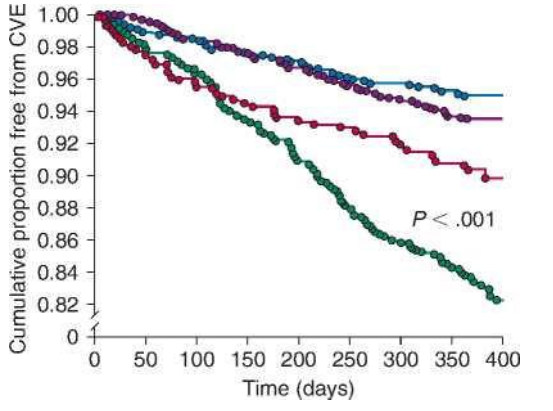
TABLE 19-7 Clinical Outcomes in Patients With versus Without Diabetes Presenting With Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes in the CRUSADE Registry

				ADJUSTED ODDS RATIO (95% CI)	
Clinical Outcome	No Diabetes	All Type 2 Diabetes	Insulin-Treated Diabetes	All Type 2 Diabetes*	Insulin-Treated Diabetes†
n	31,049	9,773	5,588		
Death (%)	4.4	5.4	6.8	1.14 (1.02-1.29)	1.29 (1.12-1.49)
Reinfarction (%)	3.2	3.5	3.8	1.07 (0.96-1.19)	1.07 (0.93-1.24)
Congestive heart failure (%)	8.0	12.4	13.7	1.25 (1.16-1.34)	1.19 (1.09-1.31)
Shock (%)	2.5	3.2	3.5	1.22 (1.05-1.41)	1.18 (0.97-1.44)
Red blood cell transfusion (%)	12.9	17.4	20.8	1.31 (1.23-1.40)	1.51 (1.40-1.63)

*No diabetes versus type 2 diabetes.
†No diabetes versus insulin-treated diabetes.
Data from Brogan GX Jr, Peterson ED, Mulgund J, et al: Treatment disparities in the care of patients with and without diabetes presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, *Diabetes Care* 29:9-14, 2006.



O



B

FIGURA 19-10 Curbele Kaplan-Meier evenimentele cardiovasculare (CVE) comparând pacienții cu și fără DZ care au primit medicamente bazate pe dovezi (EBM, panoul din stânga) și care au fost revascularizați sau nu (panoul din dreapta). Non-DM fără EBM/revascularizare (cercuri albastre), cu EBM/revascularizare (cercuri violete) și DM fără EBM/revascularizare (cercuri verzi) cu EBM/revascularizare (cercuri roșii). CVE = Evenimente cardiovasculare. *(Modificat din Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Rydén L; Investigatorii Euro Heart Survey: Medicație bazată pe dovezi și revascularizare: instrumente puternice în managementul pacienților cu diabet și boală coronariană: un raport de la Euro Heart Survey on diabet and the heart,* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil *15:216-23.)* .

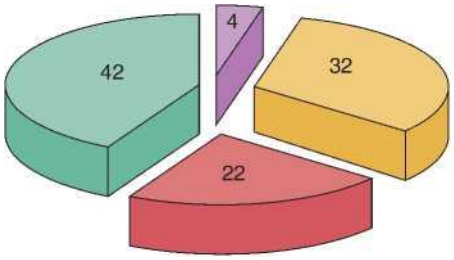


FIGURA 19-11 Metabolismul glucozei conform testelor orale de toleranță la glucoză la 923 de pacienți internați în spital pentru sindroame coronariene acute fără diabet anterior cunoscut. *(Modificat din Bartnik M, Rydén L, Ferrari R și colab.: The prevalence of anormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabet and the heart,* Eur Heart J *25:1880-1890, 2004.)*

metabolismul glucozei. Urmărirea de 1 an a acestui sondaj a demonstrat că pacienții cu diabet nou diagnosticat au avut o mortalitate semnificativ mai mare decât pacienții cu metabolism normal al glucozei (HR 2,0, 95% CI 1,1-3,6) (Fig. 19-12). [38]

ESC și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetelui (EASD) au publicat orientări comune privind managementul de diabet, prediabet și boli cardiovasculare. [39] Pe baza constatărilor Euro Heart Survey on Diabetes and Heart, [35] se recomandă ca screening-ul pentru potențialul diabet zaharat de tip 2 la pacienții cu boli cardiovasculare să fie inițiat cu testarea hemoglobinei A1c (HbA1c) și a glicemiei a jeun (FPG) și să fie adăugat un OGTT dacă HbA1c și FPG nu sunt concludente.

Performanța de rutină a unui OGTT pentru a depista diabetul în timpul spitalizării pentru SCA a fost controversată. Voi și colegii [40] a efectuat o meta-analiză a 15 studii de cohortă prospective care evaluează acuratețea și reproductibilitatea unui OGTT în populațiile de pacienți cu SCA (10 studii) și non-SCA (5 studii). Ei au raportat că OGTT la pacienții cu SCA a fost la fel de precisă ca și la pacienții fără SCA și au concluzionat că este rezonabil să se examineze pacienții spitalizați pentru SCA pentru diabet zaharat nediagnosticat, folosind un OGTT.

O subanaliză publicată recent a studiului randomizat privind inhibarea precoce a glicoproteinei IIb/IIIa în sindromul coronarian acut fără elevație a segmentului ST (EARLY-ACS) a examinat prevalența diabetului sau a diabetului nediagnosticat anterior.

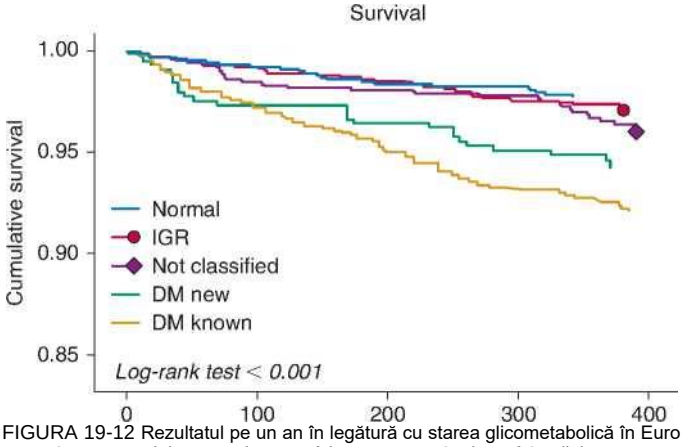


FIGURA 19-12 Rezultatul pe un an în legătură cu starea glicometabolică în Euro Heart Survey on Diabetes and Heart of the European Society of Cardiology. Normal = metabolism normal al glucozei; DM cunoscut = diabet cunoscut anterior; DM nou = diabet nou diagnosticat; IGR = dereglarea glucozei (alterarea glicemiei a jeun şi/sau afectarea toleranţei la glucoză); neclasificat = pacienti neclasificati, deoarece nu a fost efectuat nici un test oral de toleranta la glucoza (OGTT) sau glicemie a jeun. *(Modificat din Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, et al: Diabetul cunoscut sau nou detectat, dar nu reglarea glucozei afectată, are o influenţă negativă asupra rezultatului pe 1 an la pacienţii cu boală coronariană: un raport de la Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart,* Eur Heart J *27:2969-20064,) 20064.*

prediabet şi asocieri cu rezultate ischemice în rândul pacienţilor cu NSTE-ACS. [41] Pacienţii au fost clasificaţi ca având diabet nediagnosticat anterior sau prediabet pe baza datelor disponibile de FPG sau HbA1c; nu a fost efectuată OGTT în cadrul procesului. Din 8795 de pacienţi cu date disponibile despre diabet cunoscut sau cel puţin una dintre valorile glicemiei raportate, 2860 (32,5%) au avut diabet cunoscut, 1069 (12,2%) au fost clasificaţi ca având diabet nediagnosticat anterior şi 947 (10,8%) au fost clasificaţi ca având prediabet. Atât pacienţii cu diabet zaharat cunoscut, cât şi pacienţii cu diabet zaharat nediagnosticat anterior au avut o mortalitate mai mare la 30 de zile (OR ajustat 1,40, 95% CI 1,01-1,93; şi OR ajustat 1,65, - respectiv 95% CI 1,09 2,48). Pacienţii cu prediabet au avut similare

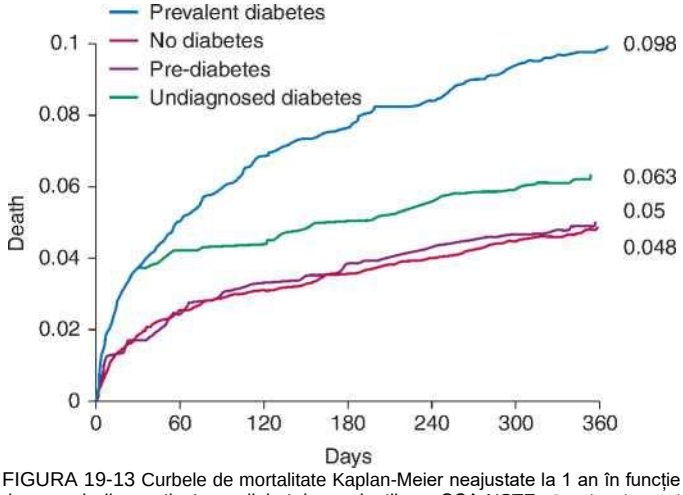


FIGURA 19-13 Curbele de mortalitate Kaplan-Meier neajustate la 1 an în funcţie de grupul diagnosticat cu diabet la pacienţii cu SCA-NSTE. Rezultatele unei subanalize a studiului EARLY-ACS. Diagnosticaţi = pacienţi cu diabet zaharat cunoscut; fara diabet = pacienti cu metabolism normal al glucozei; prediabet = pacienţi cu glicemie a jeun mai mare sau egală cu 110 şi mai mică de 126 mg/dL; nediagnosticat = pacienţi cu diabet zaharat nediagnosticat anterior, dar glucoză a jeun mai mare sau egală cu 126 mg/dL sau HbA1c mai mare sau egală cu 6,5% fără antecedente de diabet zaharat. *(Modificat din Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al: Prevalenţa şi rezultatele clinice ale diabetului zaharat nediagnosticat şi prediabetului în rândul pacienţilor cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST cu risc ridicat,* Am Heart J *165:918-925.e2, 2013.)*

Deces la 30 de zile sau rezultate IM în comparaţie cu pacienţii cu metabolism normal al glucozei. Mortalitatea la un an a fost mai mare pentru pacienţii cu diabet zaharat cunoscut (HR ajustat 1,38, IC 95% 1,13-1,67), dar nu pentru pacienţii cu diabet zaharat sau prediabet nediagnosticat anterior (Fig. 19-13). [41]

REZUMAT

Diabetul zaharat este un factor de risc bine cunoscut pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Prevalenţa diabetului zaharat va continua să crească la nivel mondial, aproximativ jumătate dintre pacienţii cu boală arterială coronară cu diabet zaharat nu sunt diagnosticaţi în prezent. Pe baza datelor observaţionale, ghidurile actuale recomandă, prin urmare, screening-ul pentru metabolismul anormal al glucozei la pacienţii cu boală coronariană, inclusiv cei cu SCA. Acest lucru va fi de importanţă clinică, deoarece atât pacienţii cu diabet zaharat cunoscut, cât şi cei cu diabet nou diagnosticat sunt mai puţin probabil să primească tratamente bazate pe dovezi şi au mai multe şanse de a dezvolta evenimente adverse cardiovasculare. Reflectând datele epidemiologice disponibile în prezent , diabetul va continua să aibă un impact puternic asupra incidenţei şi a rezultatelor SCA în viitor.

Referinţe

1. *Raport de stare globală privind bolile netransmisibile 2010* , 2011. la http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf .
2. *Atlas global privind prevenirea şi controlul bolilor cardiovasculare* , 2011. la http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf .
3. Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and load of disease 2002 to 2030, *PLoS Med* 3:e442, 2006.
4. *IDF diabet update 2012, 2012.* la www.idf.org/diabetesatlas .
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Efectul factorilor de risc potenţial modificabili asociaţi cu infarctul miocardic în 52 de ţări (studiul INTERHEART): studiu caz-control, *Lancet* 364:937 – 952, 2004.
6. Schramm TK, Gislason GH, Kober L şi colab.: Pacienţii cu diabet care necesită terapie de scădere a glicemiei şi non-diabetici cu un infarct miocardic anterior prezintă acelaşi risc cardiovascular: un studiu asupra populaţiei de 3,3 milioane de oameni, *Circulation* 117:1945 – 1954, 2008.
7. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, şi colab.: Validitatea externă a studiilor clinice în infarctul miocardian acut, *Arch Intern Med* 167:68 – 73, 2007.
8. Brown ML, Gersh BJ, Holmes DR şi colab.: De la studii randomizate la studii de registru: traducerea datelor în informaţii clinice, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:613 – 620, 2008.
9. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes, *JAMA* 298:765 – 775, 2007.
10. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F şi colab: Implicaţii ale diabetului la pacienţii cu sindroame coronariene acute. The Global Registry of Acute Coronary Events, *Arch Intern Med* 164:1457 – 1463, 2004.
11. Gitt AK, Bueno H, Danchin N, et al: Rolul registrelor cardiace în medicina bazată pe dovezi, *Eur Heart J* 31:525 – 529, 2010.
12. Granger CB, Gersh BJ: Studii clinice şi registre în bolile cardiovasculare: competitive sau complementare ? *Eur Heart J* 31:520 – 521, 2010.
13. Fox KA, Steg PG, Eagle KA şi colab.: Declinul ratelor de deces şi insuficienţă cardiacă în sindroamele coronariene acute, 1999-2006, *JAMA* 297:1892 – 1900, 2007.
14. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, et al: Tendinţe recente în îngrijirea pacienţilor cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: perspective din iniţiativa CRUSADE, *Arch Intern Med* 166:2027 – 2034, 2006.
15. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, et al: Strategia de reperfuzie în Europa: tendinţe temporale în măsurile de performanţă pentru terapia de reperfuzie în infarctul miocardic cu elevaţie ST, *Eur Heart J* 31:2614 – 2624, 2010.
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 350:1495 – 1504, 2004.
17. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG şi colab.: Inhibarea orală a glicoproteinei IIb/IIIa cu orbofiban la pacienţii cu sindroame coronariene instabile (OPUS-TIMI 16), *Circulation* 102:149 – 156, 2000.
18. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, şi colab: Comparaţie a strategiilor invazive şi conservatoare timpurii la pacienţii cu sindroame coronariene instabile trataţi cu tirofiban, inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa, *N Engl J Med* 344:1879 – 1887, 2001.
19. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ şi colab.: Comparaţie randomizată a prasugrel (CS-747, LY640315), un nou antagonist de tienopiridină P2Y12, cu clopidogrel în intervenţia coronariană percutanată: rezultate ale utilizării în comun a medicamentelor pentru blocarea optimă a trombocitelor (TIMIMBO26 *)* 111:3366 – 3373, 2005.
20. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, et al: Performance of the thrombolysis in myocardial infarct risk index in the National Registry of Myocardial Infarction-3 and -4: a simple index that predictes mortality in ST-segment elevation myocardial infarct, *J Am Coll Cardiol* 44: 783 – 20784.
21. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF şi colab: Enoxaparin as adjuctive antithrombin therapy for ST-deviation myocardial infarct: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial, *Circulation* 105:1642 , – 2160492.
22. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al: Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibri nolysis for ST-deviation myocardial infarct, *N Engl J Med* 354:1477 – 1488, 2006.
23. Ohman EM, Van de Werf F, Antman EM şi colab.: Tenecteplase şi tirofiban în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: rezultatele unui studiu randomizat, *Am Heart J* 150:79 – 88, 2005.
24. Giugliano RP, Roe MT, Harrington RA şi colab.: Terapia de reperfuzie combinată cu eptifibatidă şi tenecteplază cu doză redusă pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: rezultatele integrilinei şi tenecteplazei în infarctul miocardic acut (INTEGRITI) Trial angiografic de fază II, *JAm 126514* , 1 : 12601 2003.

25. NPA intravenos pentru tratamentul infarctului miocard precoce; InTIME-II, o comparație dublu-orb a lanoteplazei cu un singur bolus față de alteplază accelerată pentru tratamentul pacienților cu infarct miocardic acut, *Eur Heart J* 21:2005 – 2013, 2000.
26. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD și colab.: Intensiv timpuriu vs o strategie conservatoare întârziată de simvastatină la pacienții cu sindroame coronariene acute: faza Z a studiului A la Z, *JAMA* 292:1307 – 1316, 2004.
27. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E și colab.: Diabet zaharat: factorul de risc major în boala coronariană instabilă chiar și după luarea în considerare a amplorii bolii coronariene și a beneficiilor revascularizării, *J Am Coll Cardiol* 43:585 – 591, 2004.
28. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ și colab.: Beneficiu clinic mai mare al terapiei anti-trombocite orale mai intensive cu prasugrel la pacienții cu diabet zaharat în studiul de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel-tromboliza în infarctul miocardian *:* 1626, 381 , 368, 2008.
29. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al: Ticagrelor vs. clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute și diabet: un substudiu din studiul PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO), *Eur Heart J* 31:3006 – 3016, 2010.
30. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al: Un studiu prospectiv al caracteristicilor, tratamentelor și rezultatelor pacienților cu sindroame coronariene acute în Europa și bazinul Mediteranei; Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS), *Eur Heart J* 23: 1190 – 1201, 2002.
31. Hasdai D, Behar S, Boyko V și colab.: Modalități de tratament ale diabetului zaharat și rezultatele sindroamelor coronariene acute, *Coron Artery Di*s 15:129 – 135, 2004.
32. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V și colab.: Al doilea Euro Heart Survey privind sindroamele coronariene acute : caracteristicile, tratamentul și rezultatul pacienților cu SCA în Europa și în Bazinul Mediteranean în 2004, *Eur Heart J* 27:2285 – 2293, 2006.
33. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, et al: Comparația tratamentului și rezultatului sindromului coronarian acut la pacienții cu diabet zaharat versus pacienții fără diabet zaharat, *Am J Cardiol* 103:772 – 778, 2009.
34. Brogan GX Jr., Peterson ED, Mulgund J, et al: Disparități de tratament în îngrijirea pacienților cu și fără diabet care se prezintă cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, *Diabetes Care* 29:9 – 14, 2006.
35. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R și colab: Prevalența reglării anormale a glucozei la pacienții cu boală coronariană din Europa. The Euro Heart Survey on diabet and the heart., *Eur Heart J* 25:1880 – 1890, 2004.
36. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, și colab.: Medicație și revascularizare bazate pe dovezi: instrumente puternice în managementul pacienților cu diabet și boală coronariană: un raport de la Euro Heart Survey despre diabet și inimă, *EurJ Cardiovasc Prev Rehabil* 15:216 – 223, 2008.
37. Volpe M, Camm J, Coca A, et al: The cardiovascular continuum refined: a hypothesis, *Blood Press* 19:273 – 277, 2010.
38. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, și colab.: Diabetul cunoscut sau nou detectat, dar nu reglarea glucozei afectată, are o influență negativă asupra rezultatului pe 1 an la pacienții cu boală coronariană: un raport de la Euro Heart Survey on diabetes and the heart, *Eur Heart J* 27:2969 – 2974, 2006.
39. Ryden L, Grant PJ, Anker SD și colab.: Linii directoare ESC privind diabetul, pre-diabet și bolile cardiovasculare dezvoltate în colaborare cu EASD: Grupul operativ pentru diabet, pre-diabet și boli cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD, *EASD* , 4803) 2013.
40. Ye Y, Xie H, Zhao X, et al: Testul de toleranță la glucoză orală pentru diagnosticul diabetului zaharat la pacienții în timpul spitalizării cu sindrom coronarian acut: o meta-analiză a acurateței testelor de diagnostic , *Cardiovasc Diabetol* 11:155, 2012.
41. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al: Prevalența și rezultatele clinice ale diabetului zaharat nediagnosticat și prediabetului în rândul pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST cu risc ridicat , *Am Heart J* 165:918 – 925 e2, 2013.

20 Hiperglicemie și sindroame coronariene acute

Asociere cu rezultate și management

Mihail Kosiborod

DEFINIȚIA HIPERGLICEMIEI ÎN TIMPUL SINDROMULUI CORONAR ACUT, 251
PREVALENȚA NIVELURILOR RISCATE DE GLUCOZĂ ÎN SINDROMUL CORONAR ACUT, 251
RELAȚIA DINTRE NIVELELE DE GLUCOZĂ ȘI MORTALITATE ÎN CRONOLOGIA ACUTĂ SINDROM, 252
MODIFICĂRI DINAMICE ALE NIVELURILOR DE GLUCOZĂ ÎN TIMPUL SINDROMULUI CORONAR ACUT ȘI MORTALITĂȚII, 253
PROCEDE CLINICE DE CONTROLUL GLUCOZEI LA PACIENȚI CU SINDROM CORONAR ACUT, 253
RELAȚIA DINTRE VARIABILITATEA GLUCOZEI ȘI REZULTATELE PACIENȚILOR ÎN TIMPUL SINDROMULUI CORONAR ACUT, 258
IMPORTANȚA PROGNOSTICĂ A HIPOGLICEMIEI LA PACIENȚII CU CORONARIA ACUTĂ SINDROM, 258
MODELE ACTUALE DE CONTROL AL GLUCOZEI ÎN SINDROMUL CORONAR ACUT, 259
REZUMAT ȘI RECOMANDĂRI, 259
REFERINȚE, 260

Observația că glicemia poate apărea la pacienții spitalizați cu sindroame coronariene acute (SCA; angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST [NSTEMI] și infarct miocardic cu denivelare de segment ST [STEMI]) a fost făcută cu multe decenii în urmă. [1] De atunci, numeroase studii au documentat faptul că hiperglicemia este comună , afectează pacienții cu și fără diabet zaharat stabilit și este asociată cu rezultate adverse, cu o creștere graduală, progresivă a riscului de mortalitate și a complicațiilor observate în spectrul creșterilor de glucoză. [2–26] Cu toate acestea, rămân multe lacune în cunoștințe. Acestea includ în primul rând necesitatea unei mai bune înțelegeri a faptului dacă nivelul de glucoză este pur și simplu un marker de risc al severității mai mari a bolii sau un factor de risc cu o relație directă cauzală cu rezultatele adverse la pacienții cu SCA. În plus, rămâne neclar dacă intervențiile pentru scăderea glicemiei la pacienții cu SCA pot îmbunătăți rezultatele pacientului și, dacă da, care ar trebui să fie țintele optime, strategiile terapeutice și momentul pentru astfel de intervenții în timpul evenimentelor SCA.

Acest capitol trece în revistă ceea ce se știe în prezent despre asocierea dintre nivelurile de glucoză și rezultatele pacienților internați cu SCA; descrie datele disponibile cu privire la gestionarea glucozei în regim de internare la această populație de pacienți, precum și date comparative din spectrul de pacienți internați în stare critică; abordează controversele din acest domeniu; și oferă recomandări practice pentru managementul pacienților pe baza datelor existente.

DEFINIȚIA HIPERGLICEMIEI ÎN TIMPUL SINDROMULUI CORONAR ACUT

În prezent, nu există o definiție uniformă a ceea ce constituie hiperglicemia în cadrul SCA. Studiile anterioare au folosit diferite puncte de reducere a glicemiei, variind de la 110 mg/dL sau mai mare la 200 mg/dL sau mai mare. [2] Această incertitudine este agravată de variația momentului de evaluare a nivelului de glucoză în acest context. Majoritatea studiilor anterioare au definit hiperglicemia pe baza primei valori disponibile (admitere sau „la sosire”) de glucoză, [2–11]

în timp ce alții au folosit glucoză a jeun [12–17] precum și valorile glucozei mediate pe o perioadă de timp, cum ar fi primele 24 de ore, [18–20] primele 48 de ore sau întreaga durată a spitalizării. [21] Declarația științifică a Asociației Americane a Inimii (AHA) privind hiperglicemia și sindromul coronarian acut sugerează utilizarea unui nivel aleatoriu de glucoză de peste 140 mg/dL observat în orice moment pe parcursul spitalizării pentru SCA ca definiție a hiperglicemiei. [22] Această recomandare se bazează parțial pe studii epidemiologice care demonstrează că nivelurile medii de glucoză la internare, la 24 de ore, 48 de ore și la spitalizare peste aproximativ 120-140 mg/dL sunt asociate cu risc crescut de mortalitate, [7,18,19,21.] și că scăderea nivelurilor de glucoză sub aproximativ 140 mg/dL în timpul spitalizării SCA este asociată cu o supraviețuire mai bună, [23] deși nu se pot trage concluzii cauza-efect din aceste date din cauza naturii lor observaționale.

Este important de menționat că natura relației dintre nivelurile mai ridicate de glucoză și riscul mai mare de mortalitate diferă la pacienții cu și fără diabet, cu o amploare paradoxală a asocierii mai mare la cei fără diabet comparativ cu cei cu diabet zaharat.‡‡‡‡ Riscul de mortalitate crește treptat atunci când nivelurile de glucoză depășesc aproximativ 110-120 mg/dl la pacienții fără diabet zaharat, în timp ce la pacienții cu diabet zaharat stabilit acest risc nu crește semnificativ până când nivelul glucozei depășește aproximativ 200 mg/dl. [7,21] Astfel, pot fi adecvate diferite praguri pentru a defini hiperglicemia în funcție de prezența sau absența diabetului cunoscut.

PREVALENȚA NIVELURILOR RISCATE DE GLUCOZĂ ÎN SINDROMUL CORONAR ACUT

Numeroase studii au documentat că nivelurile crescute de glucoză apar frecvent la pacienții spitalizați cu SCA. [2–26] Deși definiția hiperglicemiei variază în funcție de studii, cele mai mari investigații arată că în general

‡‡‡‡Referințele 7, 9, 10, 12, 21, 23.

prevalența nivelurilor crescute de glucoză (> 140 mg/dL) la momentul internării în spital variază de la 51% la 58%. [7,21] Este important de menționat că mai mult de 50% dintre pacienții cu SCA care au hiperglicemie la sosirea la spital nu au diabet zaharat cunoscut. [7]

Deși nivelurile de glucoză se normalizează la unii pacienți cu SCA după internare (fie spontan, fie ca rezultat al intervențiilor farmacologice vizate), [24] hiperglicemia persistentă rămâne prezentă la mai mult de 40% dintre pacienți pe parcursul spitalizării, iar prevalența hiperglicemiei severe și susținute (glucoză medie de spitalizare > 200 mg/dL) este de aproximativ 14%. [21,25] Deși hiperglicemia persistentă apare mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat, comparativ cu cei fără diabet (78% față de 26%, respectiv), [26] mai mult de 40% dintre pacienții cu hiperglicemie persistentă nu au diabet diagnosticat anterior. [21]

RELAȚIA DINTRE NIVELELE DE GLUCOZĂ ȘI MORTALITATE ÎN SINDROMUL CORONAR ACUT

Mai multe studii au dovedit acum o relație puternică, independentă între glicemia crescută și riscul crescut de mortalitate și alte rezultate clinice adverse la pacienții spitalizați cu SCA. [2–26] Fundamentele patofiziologice plauzibile care pot contribui la aceste asocieri observate derivă dintr-o multitudine de studii ex vivo, animale și umane care arată că hiperglicemia poate media efecte adverse asupra inflamației, leziunilor celulare, apoptozei, metabolismului miocardic ischemic, funcției endoteliale, cascadei de coagulare și agregarea trombocitară în aggregarea trombocitară. [22,27] Asocierea dintre glucoza mai mare și riscul de mortalitate mai mare a fost stabilită pe baza diferitelor valori ale glucozei [2–26,28] și pe tot spectrul ACS [3] și se aplică atât rezultatelor pe termen scurt, cât și pe termen lung. [7,21]

Relația dintre hiperglicemie și efectele adverse în rândul pacienților cu SCA a fost rezumată cantitativ pe baza datelor dintr-o serie mare de studii relativ mici pe oameni, colectate pe o perioadă de trei decenii de către Capes și colegii săi. [2] Această privire de ansamblu sistematică a demonstrat că, printre pacienții cu SCA fără diabet cunoscut, riscul relativ de mortalitate în spital a fost de 3,9 ori mai mare la cei cu glicemia inițială de 110 mg/dL sau mai mare comparativ cu cu pacienți normoglicemici (interval de încredere 95% [IC] 2,9-5,4). Printre pacienții cu SCA cu diabet zaharat stabilit, cei cu glucoză inițială de 180 mg/dL sau mai mare au avut o creștere de 70% a riscului relativ de mortalitate în spital, în comparație cu pacienții normoglicemici. Studii mai recente au confirmat aceste constatări și le-au extins pe o gamă mai largă de SCA pentru a include STEMI, NSTEMI și angina instabilă, demonstrând o creștere semnificativă a riscului de mortalitate pe termen scurt și lung, precum și a insuficienței cardiace incidente la pacienții cu SCA hiperglicemic, atât cu cât și fără diabet. [3,9,10] Cel mai mare studiu observațional de până acum pentru a aborda această problemă a folosit datele din Cooperative Cardiovascular Project și a arătat o relație aproape liniară între glucoza de admitere mai mare și risc mai mare de mortalitate la 30 de zile și la 1 an la peste 140.000 de pacienți internați cu IAM. [7] O relație similară între glicemia crescută și riscul crescut de deces a fost demonstrată și cu alte valori ale glucozei, cum ar fi glicemia după internare, [12,15–17] și cu alte rezultate decât mortalitatea, inclusiv astfel de intermediari asociate cu rezultate clinice adverse, cum ar fi „fenomul fără reflux ” în urma intervenției coronariene percutanate (PCI) [29] ; dimensiunea infarctului mai mare [7,21] ; funcția sistolică a ventriculului stâng mai proastă [5] ; și leziunea renală acută mediată de contrast. [30,31]

Asocierea dintre hiperglicemie și risc crescut de deces nu se limitează la etapele inițiale ale spitalizării SCA . Dimpotrivă, într-un studiu pe aproape 17.000 de pacienți internați cu infarct miocardic acut (IMA) în 40 de spitale din SUA, glicemia crescută în mod persistent în timpul spitalizării a fost un factor mai bine discriminator al evenimentelor adverse decât hiperglicemia la internare (statistica C 0,70 ver sus 0,62, $P < 0,0001$). [21] A existat o creștere semnificativă, graduală a riscului de mortalitate în spital cu creșterea nivelului mediu de glucoză de spitalizare (Fig. 20-1). Analizele observaționale din studiile clinice randomizate ale terapiei cu glucoză-insulină-potasiu (GIK) și ale controlului țintit al glucozei în SCA confirmă, de asemenea, relația dintre hiperglicemia persistentă și riscul crescut de mortalitate. [18,20]

O altă observație importantă este că natura relației dintre nivelurile mai ridicate de glucoză și mortalitatea crescută este diferită la pacienții cu și fără diabet zaharat stabilit. [7,21] Indiferent de valorile glucozei utilizate, riscul de mortalitate începe să crească la niveluri de glucoză considerabil mai mici și

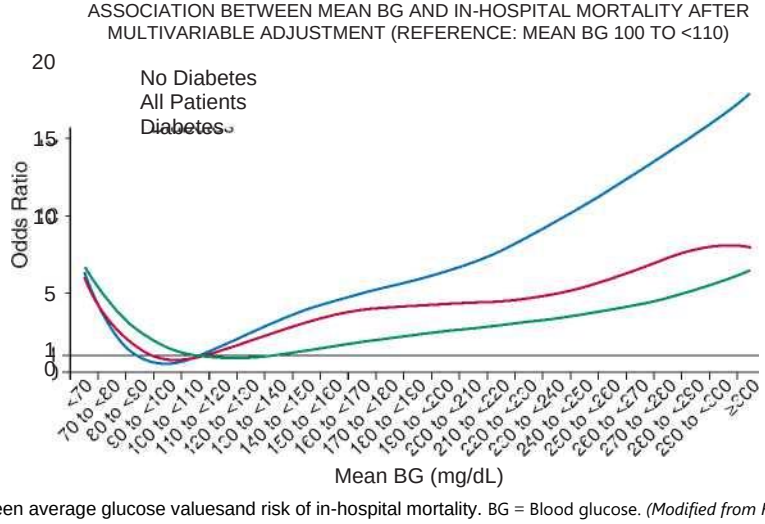


FIGURE 20-1 The association between average glucose valuesand risk of in-hospital mortality. BG = Blood glucose. *(Modified from Kosiborod M, InzucchiSE, Krumholz HM, et al:* Circulation *117:1018-1027, 2008.)*

crește cu o pantă mult mai abruptă, la pacienții fără diabet diagnosticat anterior decât la cei cu

diabet zaharat stabilit (vezi Fig. 20-1). Acest fenomen a fost recent confirmat la alte populații de pacienți în stare critică [32] si nu este bine inteles. Au fost propuse mai multe explicații posibile. Mulți pacienți cu hiperglicemie în absența diabetului cunoscut au de fapt diabet care pur și simplu nu a fost recunoscut sau tratat înainte de spitalizare, [33] reprezentând o cohortă cu risc mai mare, deoarece alți factori de risc cardiovascular nediagnosticați și netratați pot fi mai prevalenți în acest grup. În plus, în timp ce efectul controlului țintit al glucozei și al terapiei cu insulină în acest cadru clinic rămâne incert, pacienții cu SCA nondiabetici cu hiperglicemie sunt mai puțin probabil să fie tratați cu insulină decât cei cu diabet zaharat stabilit, chiar și atunci când nivelurile de glucoză sunt semnificativ crescute. [7], [28] O contribuție suplimentară la această observație consecventă este faptul că pacienții cu diabet zaharat stabilit tind să aibă o grupare de numeroși factori de risc care contribuie la riscul clinic, care pot atenua magnitudinea riscului asociat în mod independent cu orice factor unic, cum ar fi hiperglicemia. În cele din urmă, este posibil să fie necesare grade mai mari de stres și severitate a bolii pentru a produce grade similare de hiperglicemie la pacienții fără diabet cunoscut, comparativ cu cei cu diabet zaharat stabilit.

MODIFICĂRI DINAMICE ALE NIVELURILOR DE GLUCOZĂ ÎN TIMPUL SINDROMULUI CORONAR ACUT ȘI MORTALITĂȚII

Adăugând la corpul tot mai mare de date despre relația dintre hiperglicemie și evenimentele adverse la pacienții spitalizați cu SCA, mai multe studii au arătat că modificările dinamice ale valorilor glucozei sunt, de asemenea, puternic asociate cu supraviețuirea pacientului. În analizele post-hoc ale datelor din studiul Complement and Reduction of Infarct Size after Angioplasty or Lytics (CARDINAL), un studiu clinic randomizat care a investigat efectul unui inhibitor al complementului, pexelizumab, la 1903 de pacienți cu STEMI, o scădere a glucozei de 30 mg/dL sau mai mult a fost asociată cu un risc mai mic de prima spitalizare cu 24 de ore sau mai mult de 30 de ore de spitalizare. mortalitate comparativ cu grupurile care nu au avut nicio modificare sau au avut o creștere a valorilor glucozei. [23] În mod similar, într-un studiu pe aproximativ 8000 de pacienți internați cu SCA în Statele Unite, care au avut

hiperglicemie (glucoză > 140 mg/dL) la sosire, normalizarea glucozei după internare a fost asociată cu o supraviețuire mai bună a pacientului, chiar și după ajustarea pentru factori de confuzie (Fig. 20-2). [24] În timp ce normalizarea glucozei a avut loc după administrarea insulinei la unii pacienți, mulți pacienți au experimentat normalizarea valorilor glicemiei în mod spontan (fără intervenții de scădere a glicemiei). Este interesant de observat că s-a observat o supraviețuire îmbunătățită, indiferent dacă normalizarea glucozei a avut loc ca rezultat al terapiei cu insulină sau s-a produs spontan. De fapt, - normalizarea glucozei, și nu terapia cu insulină în sine, a fost asociată cu rezultate mai bune. Aceste analize observaționale - evidențiază incertitudinea cu privire la faptul dacă normalizarea nivelurilor de glucoză în timpul spitalizării identifică pur și simplu un grup de pacienți cu risc scăzut, reflectă diferențe în îngrijirea pacientului sau are un impact benefic direct asupra supraviețuirii.

PROCEDE CLINICE DE CONTROLUL GLUCOZEI LA PACIENȚI CU SINDROM CORONARIAN ACUT

Deși relația puternică dintre nivelurile crescute de glucoză și riscul mai mare de deces la pacienții cu SCA este incontrovertibilă , o întrebare critică rămâne fără răspuns: Este hiperglicemia un mediator direct al mortalității crescute și al complicațiilor la pacienții cu SCA sau este pur și simplu un marker al severității și comorbidității mai mari a bolii? Pentru a răspunde definitiv la această întrebare, sunt necesare studii clinice randomizate ample de control intensiv al glucozei la pacienții spitalizați cu SCA. Deoarece până în prezent nu s-a efectuat un astfel de studiu privind rezultatele clinice, această problemă continuă să fie foarte controversată și nu poate fi abordată în prezent cu certitudine . Cu toate acestea, unele perspective pot fi obținute din evaluarea critică a constatărilor din studiile clinice mici de control direcționat al glucozei în cadrul ACS și din studiile de terapie GIK care a folosit o strategie de perfuzie hiperinsulinemică, hiperglicemică, precum și din datele din studiile de control direcționat al glucozei efectuate în medii clinice non-SCA.

Din cauza variabilității marcate a strategiilor de perfuzie cu insulină utilizate și a ipotezelor testate de-a lungul studiilor clinice până în prezent, trebuie mai întâi stabiliți câțiva parametri cheie pentru a identifica în mod corespunzător acele studii randomizate care

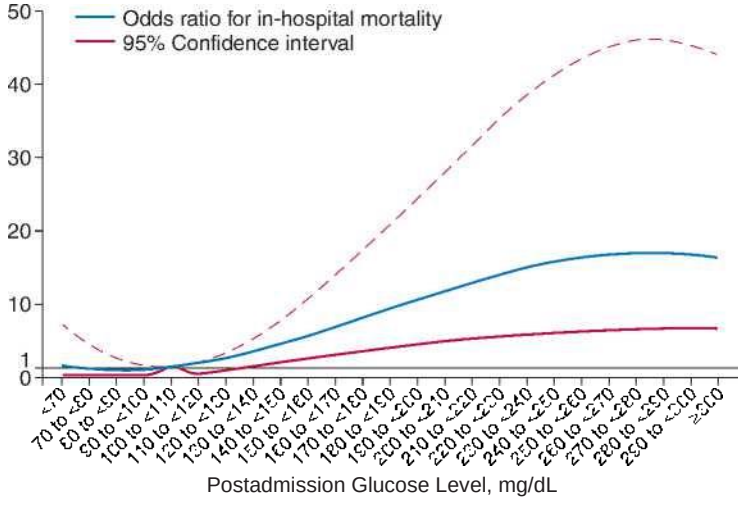


FIGURE 20-2 Glucose normalization and survival during hospitalization for acute myocardial infarction. *(Modified from Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al: Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction,* Arch Intern Med *169:438-446, 2009.)*

furnizați informații utile cu privire la efectul controlului țintă al glucozei în setarea ACS. Acești parametri includ următorii:

- Prezența hiperglicemiei la momentul randomizării pacientului, cu sau fără un diagnostic antecedent de diabet, deoarece este puțin probabil ca managementul țintit al glucozei să aducă beneficii în absența hiperglicemiei.
- Controlul glucozei determinat de țintă ca intervenție primară testată , cu ținte de glucoză substanțial mai mici în brațul de intervenție față de brațul de control.
- Realizarea unei diferențe semnificative clinic și statistic în valorile glucozei între grupurile de intervenție și de control postrandomizare.
- Evaluarea efectelor tratamentului asupra rezultatelor semnificative ale pacientului, spre deosebire de obiectivele intermediare.

Până în prezent, niciun studiu ACS nu a îndeplinit toate aceste criterii cu vreun grad de rigoare. Câteva studii care îndeplinesc unele dintre aceste criterii, dar nu toate, sunt rezumate în Tabelul 20-1 . Studiul care satisface cel mai îndeaproape parametrii enumerați este studiul Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarct (DIGAMI), cu o serie de avertismente cheie în ceea ce privește interpretarea sa. [34] În DIGAMI, pacienții care prezentau în 24 de ore de la simptome acute de IM cu diabet zaharat sau niveluri inițiale de glucoză care depășesc 198 mg/dL (11 mmol/L) au fost randomizați la un regim de tratament cu insulină acută și cronică față de îngrijirea obișnuită. Cei randomizați în brațul cu insulină au primit 24 de ore sau mai mult de perfuzie intravenoasă (IV) de dextroză-insulină titrată pentru a menține nivelurile de glucoză de 126 până la 180 mg/dL, inițiată la 5 unități/oră de insulină IV în D_{5W}, urmată de injecții subcutanate de insulină de trei ori pe zi, pentru injecțiile standard de trei ori pe zi. pentru controlul glicemiei, pentru a fi comparat cu îngrijirea obișnuită. Studiul a înrolat 620 de pacienți, dintre care 80% au fost diagnosticați anterior cu diabet. Glicemia la admitere la intrarea în studiu a fost de 277 mg/dl în grupul de intervenție față de 283 mg/dl în grupul de control. Până la 24 de ore, cei randomizați în brațul cu insulină au atins niveluri semnificativ mai mici de glucoză în comparație cu brațul de control (173 față de 211 mg/dL; $P < 0,0001$), deși valorile medii ale glucozei au rămas semnificativ crescute în ambele grupuri; diferențele dintre grupuri au fost mai mici după externarea din spital, dar au rămas semnificative statistic (148 față de 162 mg/dL; $P < 0,01$). În ciuda acestui contrast timpuriu al nivelurilor de glucoză între grupuri, nu s-au observat diferențe semnificative în valorile glucozei a jeun la nici un moment ulterior pe parcursul urmăririi care sa extins pe 12 luni de la înscriere; cu toate acestea, nivelurile de hemoglobină A1c (HbA1c) au fost semnificativ mai scăzute în grupul de intervenție față de grupul de control la 3 luni (7,0 față de 7,5%, $P < 0,01$). De asemenea, de notat, hipoglicemia (nedefinită în mod explicit în rapoartele inițiale ale studiului) a fost observată la 15% dintre pacienții cu perfuzie de insulină, comparativ cu niciunul din grupul de îngrijire obișnuită, iar la 10% dintre participanți a dus la întreruperea tratamentului de protocol. Pentru obiectivul primar al mortalității de orice cauză la 3 luni, nu a existat o diferență semnificativă între grupurile randomizate (38 față de 49 de decese), valoarea *P respectivă fiind* raportată ca „nesemnificativă". [34] Prin urmare, dintr-o perspectivă „pură", bazată pe eșecul de a atinge semnificația statistică în obiectivul primar, DIGAMI a fost un studiu negativ. Cu toate acestea, analizele ulterioare ale mortalității atât la 1 an, cât și la 3,5 ani de urmărire au arătat reduceri semnificative clinic și statistic ale mortalității de toate cauzele în grupul tratat cu insulină față de control (la 1 an: 18,6% față de 26,1%, $P = 0,027$; la 3,5 ani, respectiv = 34,1%, respectiv 4,1%, $P = 34,1\%$). [34, 35] Dacă cineva acceptă valabilitatea
din reducerea mortalității observată în analizele pe termen mai lung , contribuțiile relative ale diferitelor aspecte ale studiului rămân incerte, inclusiv efectele perfuziei acute de dextroză-insulină și efectele injectării multidoze de insulină în ambulatoriu. Prin urmare, deși datele DIGAMI sunt cele mai convingătoare în domeniul controlului țintit al glucozei pentru tratamentul SCA, atribuirea relativă a supraviețuirii îmbunătățite scăderii acute a glucozei în spital rămâne incertă.

Dincolo de DIGAMI, alte câteva studii satisfac unii (dar nu toți) parametrii propuși de validitate și de posibilitate generală în ceea ce privește controlul glicemic vizat în cadrul SCA. Studiul Hiperglicemie: Infuzie intensivă de insulină în infarct (HI-5) a fost conceput pentru a evalua efectul perfuziei cu dextroză-insulină față de îngrijirea obișnuită la pacienții cu IM și hiperglicemie la sosire. Similar cu DIGAMI, ținta terapeutică pentru brațul cu insulină a fost de 72 până la 180 mg/dL, iar dextroză IV a fost perfuzată cu insulină (fie D_{5W}, fie D_{10W}); totuși, doza de insulină a fost mult mai mică în HI-5 la 2 unități/oră (comparat cu 5 unități/oră utilizate atât în DIGAMI, cât și în majoritatea studiilor de terapie GIK). [36] Studiul HI-5 a fost încheiat devreme din cauza înrolării lente și nu a reușit să obțină o diferență semnificativă statistic în valorile glucozei între grupurile de glucoză intensivă și convențională (149 față de 162 mg/dL la 24 de ore după randomizare, P = NS). [18] Evaluările mortalității la externarea din spital, 30 de zile și 6 luni au favorizat numeric îngrijirea obișnuită față de controlul țintit al glicemiei cu tratament cu insulină, deși niciuna dintre aceste comparații nu a fost semnificativă statistic din cauza numărului foarte scăzut de evenimente (6 luni: 10 față de 7 decese; $P = 0,62$).

Studiul multicentric DIGAMI-2 a încercat să determine dacă beneficiul potențial de supraviețuire observat cu controlul direcționat al glucozei în studiul original DIGAMI a fost în primul rând atribuit scăderii acute sau cronice a glicemiei cu insulină. [37] În DIGAMI-2, 1253 de pacienți cu infarct miocardic acut și diabet zaharat sau glucoză la admitere mai mare de 198 mg/dl au fost randomizați într-unul din cele trei subgrupe: (1) perfuzie de insulină-glucoză de 24 de ore care vizează glucoza de 126 până la 180 mg/dl, urmată de un regim subcutanat de insulină de control pe bază de glucoză îndelungată (grupul inițial de control 1, cu regim de insulină). grupul de intervenție DIGAMI); (2) aceeași perfuzie de insulină-glucoză de 24 de ore, dar urmată de controlul standard al glucozei (grupul 2); și (3) gestionarea de rutină a glucozei (grupul 3). De notat, studiul a planificat să recruteze 3000 de pacienți și a fost oprit prematur din cauza recrutării lente. Nivelurile de glucoză la sosire au fost similare între cele trei brațe (aproximativ 229 mg/dL). La 24 de ore după randomizare, nivelurile de glucoză au fost modest mai mici în cele două grupuri atribuite scăderii acute a glucozei față de control (164 față de 180 mg/dL, $P < 0,01$). Această diferență, deși semnificativă statistic, a fost clinic mică și considerabil mai mică decât se aștepta; a fost, de asemenea, mult mai mic decât ceea ce a fost observat în studiul original DIGAMI. Nu a existat nicio diferență în nivelurile de glucoză sau HbA1c între cele trei grupuri în orice alt moment, cu până la 3 ani de urmărire. Este important de remarcat faptul că pacienții din grupul 1 nu au reușit să atingă intervalul vizat de glucoză a jeun de 90 până la 126 mg/dL în timpul fazei de management ambulatoriu. Mortalitatea pe 2 ani nu a fost diferită statistic între cele trei grupuri (23,4% față de 21,2% și 17,9% în grupurile 1, 2 și 3, respectiv ; $P = 0,83$ pentru grupul 1 față de grupul 2 și $P = 0.16$ pentru grupul 1 față de grupul 3). Din cauza limitărilor sale (în

primul rând lipsa unui contrast substanțial al nivelurilor de glucoză între cele trei

TABELUL 20-1 Studii clinice de control al glucozei în sindromul coronarian acut *

PROCES	CONTROLUL ȚINTIT AL GLUCOZEI	BG crescut la intrare	ȚINTE DE GLUCOZĂ SPECIFICATE	BG CONTRAST REALIZAT	OBIECTE CLINICE	REZULTATE
DIGAMI (1995)	+/-	+ Aproximativ 280 mg/dL	+ 126-180 mg/dL față de îngrijirea obișnuită acut, 90-126 mg/dL glicemia a jeun față de îngrijirea obișnuită ulterior	+/ 173 față de 211 mg/dL în primele 24 de ore; diferență în HbA1c, dar nu a repausului BG după	+	+/- Mortalitate neutră la 3 luni (obiectiv principal), supraviețuire îmbunătățită în brațul de control al glucozei cu 1 an
DIGAMI-2 (2005)	+/-	+ 229 mg/dL	+ 126-180 mg/dL în spital versus îngrijire obișnuită acută, 90-126 mg/dL a jeun BG (numai grupul 1) față de îngrijirea obișnuită ulterior	+/ 164 față de 180 mg/dL la 24 de ore, fără diferență după aceea	+	Mortalitate neutră între trei grupuri
HI-5 (2006)	+/-	+ Aproximativ 198 mg/dL	+ 72-180 mg/dL față de îngrijirea obișnuită	— 149 față de 162 mg/dL (P = NS) în primele 24 de ore	+	Mortalitate neutră în spital, la 3 și 6 luni
Marfella și colab. (2009)	+	+ > 140 mg/dL	+ 80-140 versus 180-200 mg/dL	+ 163 față de 192 mg/dL		+/- Fracție de ejecție mai mare, mai puțin stres oxidativ, mai puțină inflamație și apoptoză în grupul intensiv față de grupul standard
Marfella și colab. (2012)	+	+ > 140 mg/dL	+ 80-140 versus 180-200 mg/dL sau GIK	+ 161 versus 194 versus 182 mg/dL		+/- Potențial de regenerare mai mare în zonele peri-infarctate în grupurile intensive comparativ cu cele convenționale și GIK
Marfella et al (2013, salvare miocardică)	+	+ > 140 mg/dL	+ 80-140 față de 180 200 mg/dL	+ 144 față de 201 mg/dL	—	+/- Salvare miocardică mai mare în grupul intensiv comparativ cu grupul standard
Marfella și colab. (2013, ISR)	+	+ > 140 mg/dL	+ 80-140 versus 180-200 mg/dL	+ 145 față de 191 mg/dL	—	+/- ISR mai scăzut în grupul intensiv față de grupul standard
pilot RECREATE (2012)	+	+ > 144 mg/dL	+ 90-117 mg/dL față de îngrijirea obișnuită	+ 117 față de 143 mg/dL		+/- Diferență semnificativă de glucoză între grupurile intensive și standard (obiectivul principal) Nicio diferență în mortalitate (număr mic de evenimente)
BIOMArCS-2 (2013)	+	+ > 140 mg/dL	+ 85-110 mg/dL în timpul zilei, 85-139 mg/dL noaptea față de < 288 mg/dL	+ 112 mg/dL față de aproximativ 130 mg/dL	+	Nicio diferență în dimensiunea infarctului de la troponina foarte sensibilă; compoziție de deces în spital și reinfarct mai mare în grupul intensiv față de grupul standard (număr foarte mic de evenimente)

*Numele complete ale studiilor clinice reprezentate prin acronime sunt după cum urmează:
• DIGAMI — Diabet Insulină-Glucoză în infarctul miocardic acut
• HI-5 — Hiperglicemie: perfuzie intensivă de insulină în infarct
• RECREATE — Cercetarea reducerii coronariene prin țintirea adecvată a euglicemiei
• BIOMArCS-2 — Studiu de biomarkeri pentru a identifica riscul acut al unui sindrom coronarian 2 + = Da, - = Nu.
BG = glicemia; GIK = glucoză-insulină-potasiu; ISR = restenoza in-stent.

grupuri), studiul DIGAMI-2 nu a oferit un răspuns definitiv dacă scăderea glicemiei vizată (fie acută sau cronică) are vreo valoare clinică la pacienții cu IAM.

Mai multe studii clinice randomizate suplimentare, mai mici, de control intensiv versus convențional al glucozei în IAM au testat în primul rând ipoteze mecaniciste, precum și eficacitatea protocolului raționalizat de perfuzie de insulină în glucoza scăzută în comparație cu îngrijirea obișnuită și fezabilitatea implementării acestuia la nivel internațional (inclusiv în zonele cu resurse limitate). [27, 38–41] Marfella și colegii au randomizat 50 de pacienți cu IAM și hiperglicemie (glicemie la admitere [BG] > 140 mg/dL) cărora li s-au efectuat angiografie coronariană

și ulterior au fost îndrumați pentru o intervenție chirurgicală de bypass coronarian, fie la controlul intensiv sau convențional al glucozei timp de 3 zile preoperator; Pacienții cu IAM care au avut nevoie de bypass coronarian (CABG) și care aveau niveluri normale de glucoză la admitere au servit drept martori. [27] Ecocardiografia bidimensională a fost efectuată la internarea pacientului și după atingerea obiectivelor de tratament cu glucoză. Toți pacienții au fost supuși biopsiei miocardice a zonelor peri-infarctate; specimenele au fost supuse unei varietăți de analize imunohistochimice și biochimice. Pacienții din grupul de tratament intensiv au obținut o reducere mai mare a valorilor glucozei (reduceri de 78 față de 10 mg/dL), dar au avut și rate mai mari de hipoglicemie. În comparație cu grupul de tratament convențional, pacienții din grupul intensiv au avut o fracție de ejecție mai mare, mai puțin stres oxidativ și mai puține inflamații și apoptoză în specimenele peri-infarctate. Cu toate acestea, studiul a fost prea mic pentru a putea fi evaluate rezultate semnificative din punct de vedere clinic.

Același grup s-a angajat ulterior într-un studiu mic randomizat suplimentar, cu un design aproape identic, cu excepția faptului că pacienții ar putea fi randomizați în trei brațe diferite: control intensiv al glucozei, control convențional sau GIK. [39] Pacienții din grupul de control intensiv au prezentat un potențial regenerativ mai mare (așa cum a fost analizat de celulele precursoare de miocite) în zonele peri-infarctate decât cei din grupurile convenționale și GIK. Două studii randomizate ulterioare ale acelorași anchetatori au evaluat efectul controlului intensiv al glicemiei (față de managementul convențional) asupra indicelui de salvare a miocardului în rândul a 106 pacienți hiperglicemici cu STEMI supuși PCI [38] ; și pe restenoza în stent la 165 de pacienți hiperglicemici cu STEMI supuși PCI. [40] În ciuda dimensiunilor relativ mici ale eșantionului, ambele studii au arătat beneficii semnificative clinic și statistic ale controlului intensiv al glucozei versus convențional periprocedural atât în ceea ce privește salvarea miocardică mai mare (15% față de 7%, $P < 0,05$) cât și rate mai mici de restenoză în stent la 6 luni (24% față de 406,0%, $P < 406,0\%$, P). Aceste studii clinice, deși elegante, bine conduse și interesante în constatările lor, necesită confirmare în studii mai mari înainte ca rezultatele lor să poată fi extrapolate la îngrijirea clinică de rutină.

Trialul internațional multicentric randomizat controlat al terapiei intensive cu insulină care vizează normoglicemia în infarctul miocardic acut: RECREATE (Researching Coronary Reduction by Appropriately Targeting Euglycemia) a fost un studiu pilot randomizat, deschis, privind controlul țintit al glicemiei la pacienții cu STEMI, cu obiectivul principal de implementare a testării și siguranței obiectivelor protocol de control al glucozei pe site-uri internaționale, multe în medii cu resurse limitate. [41] Un total de 287 de pacienți cu STEMI și valori inițiale ale glucozei egale sau mai mari de 144 mg/dL au fost repartizați aleatoriu fie pentru controlul intensiv al glucozei cu un protocol simplificat de perfuzie de insulină IV, fie pentru îngrijiri obișnuite. Pacienții din brațul intensiv au fost tratați cu perfuzie IV de insulină glulizină timp de cel puțin 24 de ore și atâta timp cât a fost necesară îngrijire la nivelul unității de îngrijire critică (CCU), cu un interval țintă de glucoză de 90-117 mg/dL. Odată transferați în secție, pacienții din brațul intensiv au fost trecuți la insulină glargin și au continuat acest tratament pe o durată totală de 30 de zile după randomizare. Pacienții din brațul de control au primit îngrijiri obișnuite pentru IAM, conform practicii locale a fiecărui centru participant. Deoarece RECREATE a fost un studiu pilot conceput pentru a demonstra fezabilitatea controlului țintit al glucozei în STEMI cu un protocol simplificat de perfuzie de insulină, obiectivul principal. a fost o diferență de 24 de ore în glicemia medie între cele două grupuri de studiu. La 24 de ore, glucoza medie a fost semnificativ mai mică în brațul de intervenție față de brațul de îngrijire standard (117 față de 143 mg/dL); cu toate acestea, la 30 de zile, HbA1c a fost similară între grupuri. Deși ratele generale de hipoglicemie (< 70 mg/dL) au fost semnificativ mai mari în grupul intensiv față de grupul standard (22,7 față de 4,4%, $P < 0,05$), a existat doar un episod de hipoglicemie severă (< 50 mg/dL). Ratele mortalității la 90 de zile nu au fost diferite în grupul intensiv față de grupul standard (12 față de 13 evenimente); cu toate acestea, studiul nu a avut puterea statistică de a oferi răspunsuri definitive cu privire la rezultatele clinice. Programul pilot RECREATE a demonstrat că protocoalele de control al glucozei pe hârtie pot fi implementate eficient în mai multe centre, inclusiv în cele din medii cu resurse limitate, cu rate foarte scăzute de hipoglicemie severă. Cu toate acestea, având în vedere dimensiunea limitată a eșantionului, nu a abordat întrebarea dacă un control mai bun al glicemiei poate reduce evenimentele adverse la pacienții cu IAM.

Cel mai recent studiu de control al glucozei în IMA a fost studiul randomizat cu biomarkeri pentru a identifica riscul acut al unui sindrom coronarian 2 (BIOMArCS-2). [42] BIOMArCS-2 a fost un studiu clinic prospectiv, unic, deschis, care a - randomizat 294 de pacienți cu SCA (280 de pacienți în setul de date analitice finale; 82% cu STEMI) și nivel de glucoză la admitere de la 140 la 288 mg/dl, fie la control intensiv al glicemiei timp de 5 mg/l de glucoză, timp de 481810 ore ziua 85 până la 139 mg/dL noaptea) sau management convențional (glucoză țintă < 288 mg/dL). Măsura de rezultat primară a fost valoarea de înaltă sensibilitate a troponinei T la 72 de ore după internare (hsTropT72, ca marker al mărimii infarctului). Amploarea leziunii miocardice a fost, de asemenea, măsurată la 6 săptămâni cu scintigrafie de perfuzie miocardică (imagini de perfuzie miocardică utilizând tomografie computerizată cu emisie de foton unic [MPI-SPECT]). Valorile glucozei au fost semnificativ mai mici în grupul intensiv față de grupul convențional la 6, 12, 24 și 36 de ore și au fost egalate cu 72 de ore. Hipoglicemia severă (< 50 mg/dL) a apărut la 13 pacienți (9%) randomizați în grupul de control intensiv al glucozei. Nu a existat nicio diferență semnificativă în hsTropT72 între grupuri (1197 față de 1354 ng/L, $P = 0,41$). Amploarea mediană a leziunii miocardice relevată de MPI-SPECT a fost numeric mai mică în grupul intensiv față de grupul convențional, dar această diferență nu a atins semnificație statistică (2% față de 4% respectiv , $P = 0,07$). Numărul de decese în spital și de IM recurente a fost foarte mic (nouă evenimente în total), dar aceste evenimente au apărut mai frecvent în grupul intensiv față de grupul convențional (opt evenimente față de un eveniment, respectiv, $P = 0,04$). Rezultatele studiului BIOMArCS-2 sugerează că controlul intensiv al glicemiei după IMA nu reduce dimensiunea infarctului, măsurată prin eseul cu troponinei de înaltă sensibilitate, dar crește riscul de hipoglicemie și, posibil, combinația de deces în spital și IM recurent. Cu toate acestea, având în vedere că numărul de evenimente din studiu a fost foarte mic; că avea un design cu un singur centru și deschis; că constatările sunt în conflict cu cele ale altor studii clinice mici care au arătat o reducere a dimensiunii infarctului cu controlul intensiv versus convențional al glucozei [38] ; și că nu a fost găsită nicio diferență de mortalitate între grupuri (în ciuda numărului mai mare de evenimente în brațul de intervenție), [41] rezultatele BIOMArCS-2 sunt greu de interpretat.

Studiile rămase care evaluează efectele perfuziei de insulină asupra rezultatelor clinice în cadrul SCA au

TABLE 20-2 Clinical Trials of Glucose-Insulin-Potassium (GIK) Therapy in Acute Coronary Syndrome*

TRIAL	TARGETED GLUCOSE CONTROL	ELEVATED BG ON ENTRY	GLUCOSE TARGETS SPECIFIED	BG CONTRAST ACHIEVED	CLINICAL ENDPOINTS	RESULTS
Pol-GIK (1999)	—	— 124 mg/dL	—	N/A 106 versus 112 mg/dL in intervention versus control arms	+	Significantly higher mortality in intervention versus control arm at 35 days
CREATE- ECLA (2005)	—	+ 162 mg/dL	—	N/A Glucose higher in intervention arm versus control (187 versus 148 mg/dL)	+	Mortality neutral
IMMEDIATE (2012)		Not specified		N/A	+	No difference in progression to AMI, 30-day mortality, or HF. Composite of in-hospital mortality or cardiac arrest lower in the GIK versus placebo group

*Full clinical trials names represented by acronyms are as follows:
• Pol-GIK—Poland Glucose-Insulin-Potassium trial
• CREATE-ECLA—Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment and Evaluation—Estudios Cardiológicos Latinoamérica
• IMMEDIATE—Immediate Myocardial Metabolic Enhancement During Initial Assessment and Treatment in Emergency Care
+ = Yes, - = No.
AMI = Acute myocardial infarction; BG = blood glucose; HF = heart failure.

a testat în mod predominant ipoteza GIK (adică terapia hiperinsulinemică, hiperglicemică), așa cum este rezumat în analizele cantitative publicate, [43] și au puțin de-a face cu controlul glucozei determinat de țintă (Tabelul 20-2). Studii precum studiul Glucoză-Insulină-Potasiu (GIPS) [44] sau studiul clinic mult mai amplu privind reviparina și modularea metabolică în tratamentul și evaluarea infarctului miocardic acut— Estudios Cardiológicos Latinoamérica (CREATE-ECLA) și Organizația de Evaluare a Strategiilor pentru Sindromurile Ischemice (OASIS) 6 studii (care în total au randomizat aproape 23.1900 de participanți) au atribuit pacienților la perfuzie cu doză fixă de GIK, indiferent de valorile lor inițiale de glucoză sau de starea diabetului și nu au precizat în prealabil ținte pentru controlul glucozei. În aceste studii, așa cum este dictat de protocoalele de perfuzie, administrarea de doze mari de insulină a fost susținută de administrarea IV de glucoză pentru a afecta hiperglicemia modestă, definită prin protocol ca un interval de 126 până la 198 mg/dL. De exemplu, în studiul CREATE-ECLA, care a înrolat peste 20.000 de pacienți cu IM acut și nu a demonstrat niciun beneficiu perceptibil al tratamentului cu terapia GIK, [19] Valorile glucozei la 6 ore după randomizare au fost semnificativ mai mari în grupul GIK decât în grupul martor (187 față de 148 mg/dL). Astfel, studiile GIK nu au fost concepute pentru a evalua controlul țintit al glucozei cu insulină, iar constatările lor nu ar trebui utilizate în deciziile de ghidare privind managementul glucozei în SCA.

Studiul Polonia Glucoză-Insulină-Potasiu (Pol-GIK) a randomizat 954 de pacienți cu IM acut la GIK fix cu doze mici, care a inclus o rată mult mai mică de perfuzie de insulină (0,8 până la 1,3 unități/oră) decât regimurile GIK tipice, față de perfuzia salină normală. [45] Deși nu este un studiu tipic GIK, în măsura în care a folosit o doză mult mai mică de insulină, Pol-GIK nu poate fi considerat nici un studiu de control țintit al glucozei. În primul rând, a randomizat pacienții care erau în medie normoglici la intrarea în studiu (nivelul inițial de glucoză de aproximativ 124 mg/dL în ambele grupuri). Prin urmare, nu este în întregime surprinzător faptul că a fost observat un exces de hipoglicemie în brațul de intervenție, care a necesitat scăderea dozei fixe de insulină în timpul desfășurării studiului de la 1,3 la 0,8 unități/oră. În al doilea rând, și similar cu alte studii GIK, nu au fost prespecificate sau vizate obiective de glucoză în acest studiu, iar doza de perfuzie cu GIK a fost fixată și nu ajustată pentru a menține un anumit interval de valori ale glucozei. Ca rezultat, nu a existat nicio diferență semnificativă în nivelurile de glucoză la 24 de ore după randomizare (106 mg/dL în GIK față de 112 mg/dL în brațul de control). Studiul a fost oprit prematur din cauza mortalității excesive în brațul GIK la 35 de zile (8,9% față de 4,8% în brațul de control, $P = 0,01$). Cu toate acestea, ca urmare a limitărilor serioase ale interpretării care decurg din intenția studiului de a evalua efectul administrării de doze fixe de insulină, mai degrabă decât o ipoteză de control țintit al glicemiei, nu pot fi învățate lecții valoroase despre scăderea glicemiei și rezultatul pacientului în IAM pe baza rezultatelor sale.

Studiul Immediate Myocardial Metabolic Enhancement during Initial Assessment and Treatment in Emergency Care (IMMEDIAT) a fost un studiu clinic multicentric, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, sponsorizat de National Institutes of Health, cu perfuzie GIK (1,5 ml/kg/oră, perfuzie continuă pentru un total de 12 ore placebo administrate timpuriu) stabilirea suspectului de SCA în cadrul serviciului medical de urgență prespitalicesc (EMS) . Studiul IMMEDIAT a fost conceput special pentru a testa ipoteza GIK și nu a fost un studiu de control țintit al glucozei în SCA. Similar cu studiile GIK anterioare, prezența hiperglicemiei nu a fost necesară ca criteriu de includere și nu au existat obiective prespecificate pentru controlul glucozei. Ipoteza principală a fost că administrarea precoce a GIK ar preveni progresia suspectului de SCA la IAM în decurs de 24 de ore, așa cum este determinat de biomarker și dovezi electrocardiografice ale necrozei miocardice. Ipotezele secundare majore au fost că infuzia de GIK ar reduce mortalitatea (la 30 de zile și 1 an), ar reduce stopul cardiac prespitalicesc sau în spital și mortalitatea în spital și ar reduce spitalizările pentru insuficiență cardiacă. Un mic substudiu de cohortă biologică a evaluat, de asemenea, impactul perfuziei GIK asupra dimensiunii infarctului.

Un total de 871 de pacienți (411 în grupul GIK, 460 în grupul placebo) au fost evaluați în analiza finală. Nu a existat nicio diferență semnificativă între grupurile GIK și placebo în progresie către IMA (48,7 față de 52,6%, $P = 0,28$), mortalitate la 30 de zile (4,4 față de 6,1%, $P = 0,27$) sau insuficiență cardiacă la 30 de zile (1,5 față de 2,2%, $P = 0,43$). [46] Ratele compozitelor prespecificate de stop cardiac sau mortalitate în spital au fost semnificativ mai mici în grupul GIK (4,4 versus 8,7%, $P = 0,01$); cu toate acestea, evaluarea obiectivelor secundare nu a inclus

ajustare statistică pentru comparații multiple. Rezultatele au fost similare atunci când au fost testate în rândul pacienților cu STEMI. Într-o cohortă mică de mecanism biologic (110 pacienți în total), GIK a redus semnificativ dimensiunea infarctului în comparație cu placebo (2% față de 10% din masa ventriculului stâng [LV], respectiv ; $P = 0,01$) și a redus semnificativ nivelul de acizi grași liberi. Deși rezultatele acestui mic substudiu al IMMEDIATE sunt interesante, ele generează doar ipoteze și ar trebui testate într-un studiu clinic randomizat mai amplu. În general, rezultatele IMMEDIATE nu au arătat niciun beneficiu clinic semnificativ al administrării precoce de GIK la pacienții cu suspiciune de SCA.

În rezumat, nu a fost efectuat niciun studiu clinic definitiv pentru controlul țintit al glucozei în SCA, iar datele din studiile mici existente sunt contradictorii și neconcludente. În acest context, s-ar putea fi tentat să caute răspunsuri mai definitive în domeniul mai larg de îngrijire critică a pacienților din alte medii clinice. În 2001, van den Berghe și colegii au raportat efecte benefice marcate asociate cu normalizarea glicemiei prin utilizarea unei perfuzii de insulină în comparație cu îngrijirea obișnuită în rândul pacienților internați într-o unitate de terapie intensivă chirurgicală (SICU). [47] Aceste observații au alimentat entuziasmul în rândul clinicienilor și al relațiilor profesionale ale societății pentru a susține o strategie de control direcționat al glucozei în rândul populațiilor spitalizate în stare critică. [48] Cu toate acestea, în cei 8 ani care au urmat, mai multe studii randomizate suplimentare în diferite populații de pacienți de UTI nu au reușit să reproducă aceste rezultate benefice. [49–53] Printre aceste studii mai recente se numără aceiași investigatori din aceeași instituție, care utilizează același protocol ca în studiul SICU, testând scăderea intensivă a glicemiei la pacienții din unitatea de terapie intensivă (ICU) și demonstrând o morbiditate mai scăzută, dar nicio diferență în ceea ce privește obiectivul primar al studiului de mortalitate cu scăderea intensivă a glicemiei față de îngrijirea obișnuită. [53] În plus, studiul Normogly cemia în Evaluarea Terapiei Intensive—Supraviețuirea utilizând Reglementarea algoritmului de glucoză (NICE-SUGAR), care a fost cel mai mare studiu de control direcționat al glucozei la pacienții grav bolnavi din setările de terapie intensivă, a demonstrat o mortalitate semnificativ mai mare cu un control intensiv al glucozei comparativ cu un control mai conservator. [50] Aceste rezultate au temperat substanțial entuziasmul pentru scăderea agresivă a glicemiei în cadrul UTI. Cu toate acestea, rezultatele NICE-SUGAR trebuie interpretate în contextul designului studiului; NICE-SUGAR a comparat - controlul „foarte intens” al glucozei cu un control „bun” al glucozei, nu cu „îngrijirea obișnuită”. În mod specific, un protocol de insulină IV a fost utilizat la mai mult de două treimi dintre pacienții din brațul de control, producând un nivel mediu de glucoză de aproximativ 142 mg/dL. Acest grad de control al glucozei este mai intens decât ceea ce a fost atins în grupurile de control ale altor studii de îngrijire critică, mai mic decât ceea ce a fost atins în brațul intensiv al multor studii ACS și mult mai scăzut decât ceea ce se observă de obicei în îngrijirea clinică de rutină. Astfel, concluzia cea mai potrivită din studiul NICE-SUGAR este că controlul „moderat” al glucozei (cu valori cuprinse între 140 și 180 mg/dL) este suficient, iar o scădere mai agresivă a glicemiei nu oferă niciun beneficiu aditiv și poate fi chiar dăunătoare.

Indiferent, extrapolarea observațiilor din studii în afara setarii ACS este problematică. Mai exact, constatările de la pacienții spitalizați cu boală chirurgicală, traumă și sepsis nu pot fi pur și simplu extinse la cei cu SCA. Fiziopatologia acestor afecțiuni este diferită, iar pragurile și țintele de tratament pot fi, de asemenea, distincte. Studiile anterioare au arătat că relația dintre valorile glucozei și mortalitate poate varia semnificativ între diferite
afectiuni cardiovasculare [7, 54]; prin urmare, poate varia substanțial între stările de boală cardiacă și noncardică.

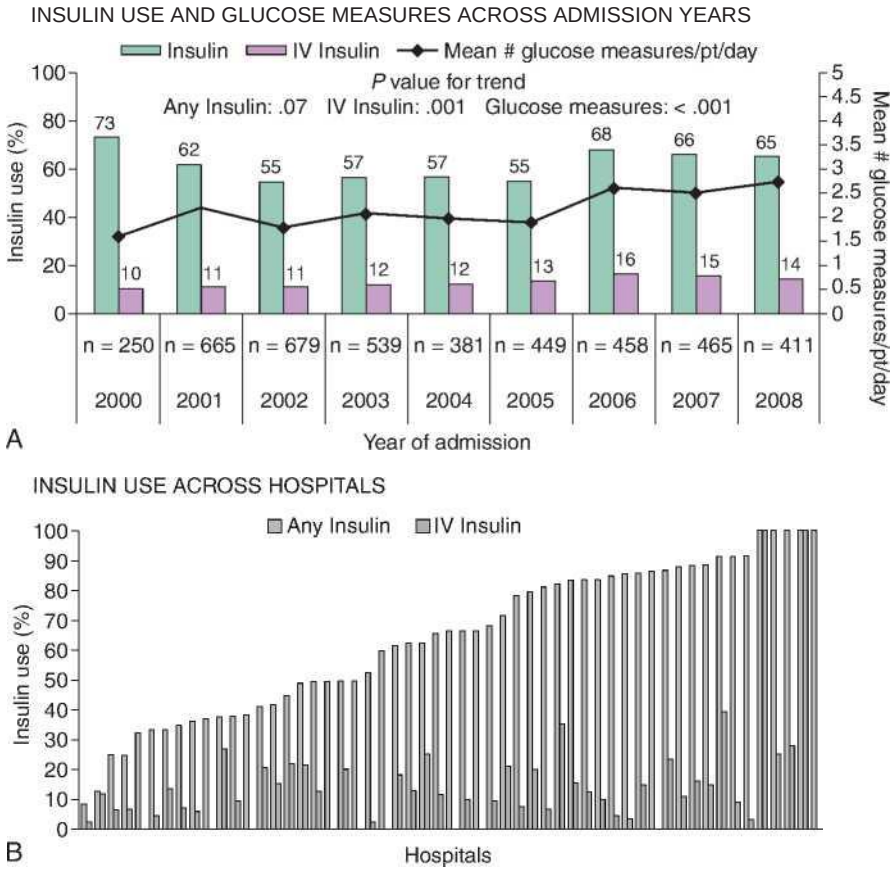
RELAȚIA DINTRE VARIABILITATEA GLUCOZEI ȘI REZULTATELE PACIENȚILOR ÎN TIMPUL SINDROMULUI CORONARIAN ACUT

Deși nivelurile medii și ale glucozei la internare sunt asociate cu un risc mai mare de mortalitate în timpul SCA, aceste valori nu surprind variabilitatea valorilor glucozei în timpul spitalizării . Studiile fiziologice au sugerat mai multe mecanisme prin care variabilitatea glucozei poate afecta negativ prognosticul în cadrul SCA, inclusiv stresul oxidativ și eliberarea de citokine, printre altele. [55, 56] În plus, variabilitatea glucozei a fost asociată cu evenimente adverse la alte populații de pacienți în stare critică. [57–59] Mai multe studii recente au examinat asocierea diferitelor valori ale variabilității glucozei cu prognosticul la pacienții cu SCA. În analiza a peste 18.000 de pacienți internați cu SCA în 61 de spitale din SUA, au fost evaluate cinci metrici diferite ale variabilității glucozei pentru asocierea lor cu mortalitatea în spital. [60] Deși o variabilitate mai mare a glucozei a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate în spital în analizele neajustate, ea nu a mai fost predictivă independent (indiferent de metrica utilizată) după ce au fost controlați mai mulți factori pacienți, inclusiv nivelurile medii de glucoză din sânge. În schimb, glicemia medie a rămas un important predictor independent de supraviețuire. Aceste constatări sugerează că variabilitatea glucozei nu oferă o valoare prognostică suplimentară peste și dincolo de factorii de risc deja recunoscuți pentru mortalitate în timpul SCA; concluziile au fost validate în continuare de analiza recentă a studiului DIGAMI-2, care, de asemenea, nu a arătat nicio relație între variabilitatea glucozei și supraviețuire. [61]

IMPORTANȚA PROGNOSTICĂ A HIPOGLICEMIEI LA PACIENȚII CU SINDROM CORONAR ACUT

Deoarece terapia pentru hiperglicemie în spital necesită - utilizarea insulinei, este de așteptat ca scăderea glicemiei în spitalul să producă hipoglicemie în exces. Mai multe studii au sugerat că valorile glucozei în intervalul hipoglicemic pot afecta negativ mortalitatea în SCA (creștere de 93% a șanselor ajustate de mortalitate la 2 ani într-un studiu) [25, 62] și au demonstrat o relație în formă de J între valorile medii ale glucozei în timpul spitalizării și mortalitatea în spital (vezi Fig. 20-1). [21] Dacă - hipoglicemia este dăunătoare direct la pacienții cu SCA sau dacă este pur și simplu un marker pentru cei mai grav bolnavi, a fost evaluat într-un studiu observațional amplu. [63] Autorii au arătat că riscul asociat cu scăderea glicemiei a fost limitat la cei care au dezvoltat hipoglicemie spontan, cel mai probabil ca urmare a unei boli grave de bază. În schimb, hipoglicemia care a apărut după inițierea insulinei nu a fost asociată cu o supraviețuire mai proastă. Două analize ulterioare ale datelor din studiile DIGAMI-2 și CREATE-ECLA nu au găsit nicio asociere semnificativă între hipoglicemie și mortalitate, după ajustarea pentru factori de confuzie. [64, 65] Aceste constatări sugerează că hipoglicemia este mai degrabă un marker al bolii severe decât o cauză directă a rezultatelor adverse. Deși eforturile continue pentru a evita hipoglicemia sunt cu siguranță justificate, aceste studii pun unele îndoieli asupra

presupunerea că lipsa beneficiului clinic din controlul intensiv


INSULIN USE AND GLUCOSE MEASURES ACROSS ADMISSION YEARS
Insulin
IV Insulin
Mean # glucose measures/pt/day
P value for trend
Any Insulin: .07 IV Insulin: .001 Glucose measures: < .001
Insulin use (%)
Mean # glucose measures/pt/day
73 62 55 57 57 55 68 66 65
10 11 11 12 12 13 16 15 14
n = 250 n = 665 n = 679 n = 539 n = 381 n = 449 n = 458 n = 465 n = 411
2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008
A
Year of admission
INSULIN USE ACROSS HOSPITALS
Any Insulin
IV Insulin
Insulin use (%)
B
Hospitals

Insulin use among patients hospitalized for AMI with severe persistent hyperglycemia **A,** Overall cohort. **B,** Across hospitals.

FIGURE 20-3 The rates of treatment with insulin in patients hospitalized with ACS across mean hospitalization glucose levels. *(Modified from Venkitachalam L, McGuire DK, Gosch K, et al: Temporal trends and hospital variation in the management of severe hyperglycemia among patients with acute myocardial infarction in the United States,* Am Heart J *166:315-324, 2013.)*

al glicemiei în studiile clinice este pur și simplu o consecință a excesului de hipoglicemie.

MODELE ACTUALE DE CONTROLUL GLUCOZEI ÎN SINDROMUL CORONAR ACUT

Practica actuală de management al glucozei în Statele Unite este foarte variabilă. [28] Proporții mari de pacienți cu SCA cu hiperglicemie nu primesc terapie de scădere a glicemiei, chiar și în situația de hiperglicemie marcată; acest lucru este evident în special în rândul celor fără diabet cunoscut. [7, 26] Un studiu din Regatul Unit a arătat că 64% dintre pacienții fără diabet cu glucoză la admitere de 11 mmol/L (aproximativ 200 mg/dL) sau mai mare nu au primit tratament pentru scăderea glicemiei în timpul spitalizării. [66] Descoperiri similare au fost observate în analiza recentă a 4297 de internări de pacienți cu SCA și glucoză medie de spitalizare de 200 mg/dL sau mai mare; insulina a fost utilizată în 63% din timp, iar perfuzia de insulină IV a fost utilizată în doar 13% dintre aceste internari , cu variații substanțiale între spitale care nu s-au schimbat pe parcursul a 10 ani de observație (Fig. 20-3). [67] Mulți factori contribuie la această inconsecvență a practicii clinice, cum ar fi lipsa datelor convingătoare privind rezultatele clinice; îngrijorări legate de hipoglicemie; bariere instituționale; și inerția clinică , subliniind importanța critică a investigațiilor continue cu privire la eficacitatea și siguranța managementului glucozei în cadrul SCA.

REZUMAT ȘI RECOMANDĂRI

Există o nevoie clară și urgentă de studii clinice bine concepute, la scară largă, de control al glucozei în SCA, cu o putere statistică suficientă pentru a detecta o diferență importantă clinic în mortalitate și alte rezultate clinice adverse. Până la finalizarea acestor studii, orice recomandări specifice cu privire la managementul glucozei în SCA se bazează pe observații epidemiologice, ipoteze mecaniciste și consens experți și nu se bazează pe dovezi clinice solide.

Reflectând această incertitudine, în 2008 AHA a publicat o actualizare a poziției sale cu privire la țintele de glucoză pentru pacienții cu SCA-IM, care a liberalizat substanțial recomandările anterioare. [22] Această poziție AHA pledează pentru un prag de tratament cu glucoză mai mare de 180 mg/dL. O poziție similară a fost adoptată de actualizarea focalizată din 2009 a ghidurilor STEMI [68] și actualizarea focalizată din 2012 a ghidurilor NSTEMI [69] și a fost, de asemenea, aprobat de orientările revizuite ale Asociației Americane a Endocrinologilor Clinici (AACE) și ale Asociației Americane de Diabet (ADA). [70] Aceste ghiduri recomandă acum același prag de glucoză pentru intervenția terapeutică la pacienții în stare critică - mai mare de 180 mg/dL - cu o țintă terapeutică sugerată de control al glucozei specificată la 140 până la 180 mg/dL, o abordare substanțial mai liberală decât cea propusă în documentele anterioare. [48] Deși chiar și aceste ținte reprezintă un consens de experți, este probabil cea mai prudentă abordare în prezența datelor acumulate.

Până când vor fi disponibile mai multe informații, mai multe sugestii practice sunt rezonabile cu privire la gestionarea glucozei în timpul spitalizării SCA:

1. Evaluarea valorilor glicemiei la momentul internării și monitorizarea glicemiei în timpul spitalizării vor oferi informații utile cu privire la stratificarea riscului și prognostic. Astfel, o astfel de evaluare și monitorizare ar trebui urmărite indiferent dacă este luat în considerare tratamentul.
2. Dacă se ia în considerare controlul concentrat al glicemiei, trebuie respectate câteva măsuri de precauție:
   a. praguri conservatoare de inițiere a tratamentului și ținte de glucoză (așa cum sa subliniat mai devreme), în conformitate cu recomandările asociațiilor profesionale . Scăderea foarte agresivă a glicemiei, inclusiv „ - normalizarea glicemiei", așa cum a fost recomandat anterior, nu oferă în mod clar beneficii suplimentare și poate fi dăunătoare.
   b. Protocoalele bazate pe dovezi ar trebui utilizate atunci când și dacă sunt implementate strategii de control al glucozei. Astfel de protocole ar trebui:
      i. au demonstrat eficacitatea și siguranța în ceea ce privește controlul țintit al glucozei în diverse contexte clinice
      ii. să includă viteza de modificare a valorilor glucozei, precum și sensibilitatea la insulină în determinarea - ratelor de perfuzie a insulinei și a ajustărilor
      iii. oferiți instrucțiuni specifice privind frecvența testării glicemiei și managementul hipoglicemiei

În sfârșit, și cel mai important, sunt necesare eforturi continue pentru proiectarea și execuția studiilor clinice definitive care evaluează țintele de control al glucozei, terapiile și calendarul, astfel încât să poată fi furnizate clinicienilor mai multe recomandări bazate pe dovezi cu privire la managementul glucozei la pacienții cu SCA.

Referințe

1. Datey K, Nanda N: Hyperglycemia after acute myocardial infarct: its relation to diabetes mellitus, *N Engl J Med* 262 – 265, 1967.
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, și colab: Hiperglicemia de stres și risc crescut de deces după infarct miocardic la pacienții cu și fără diabet: o prezentare sistematică, *Lancet* 355:773 – 778, 2000.
3. Foo K, Cooper J, Deaner A, et al: O singură măsurare a glicemiei prezice rezultate adverse în întreaga gamă de sindroame coronariene acute, *Heart* 89:512 – 516, 2003.
4. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G, et al: Valoarea prognostică a glucozei plasmatice de admitere și HbA în infarctul miocardic acut, *Diabet Med* 21:305 – 310, 2004.
5. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, și colab: Impactul hiperglicemiei acute asupra funcției ventriculare stângi după terapia de reperfuzie la pacienții cu infarct miocardic acut al primului perete anterior, *Am Heart J* 146:674 – 678, 2003.
6. Kadri Z, Danchin N, Vaur L și colab.: Impactul major al glicemiei de admitere asupra mortalității la 30 de zile și un an la pacienții non-diabetici admiși pentru infarct miocardic: rezultate din studiul național francez USIC 2000, *Heart* 92:910 – 915, 2006.
7. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, și colab: Admission glucose and mortality in ederly patients hospitalized with acute myocardial infarct: implications for patients with and without known diabetes, *Circulation* 111:3078 – 3086, 2005.
8. Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, și colab: Glicemia plasmatică la internarea în spital și controlul metabolic anterior determină dimensiunea și supraviețuirea infarctului miocardic la pacienții cu și fără diabet de tip 2: Evaluarea Langendreer Myocardial Infarct and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA), Diabetes *Care* .
9. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, et al: Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarct in patients with and without diabetes mellitus, *Arch Intern Med* 164:982 – 988, 2004.
10. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ și colab.: Este glicemia un predictor independent al mortalității în infarctul miocardic acut în era trombolitică? *JAm Coll Cardiol* 40:1748 – 1754, 2002.
11. Yudkin JS, Oswald GA: Hiperglicemia de stres și cauza decesului la pacienții non-diabetici cu infarct miocardic, *BMJ* 294:773, 1987.
12. Aronson D, Hammerman H, Kapeliovich MR, și colab.: Glucoza a jeun în infarctul miocardic acut : valoare incrementală pentru mortalitatea pe termen lung și relația cu funcția sistolică a ventriculului stâng , *Diabetes Care* 30:960 – 966, 2007.
13. Mak KH, Mah PK, Tey BH și colab.: Nivelul zahărului din sânge: un factor determinant pentru rezultatul în spital la pacienții cu primul infarct miocardic și fără intoleranță la glucoză, *Ann Acad Med Singa pore* 22:291 – 295, 1993.
14. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K și colab.: Prognoza în spital al pacienților cu hiperglicemie a jeun după primul infarct miocardic, *Diabetes Care* 14:758 – 760, 1991.
15. Porter A, Assali AR, Zahalka A, et al: Insuficiența glicemiei a jeun și rezultatele sindromului coronarian acut cu supradenivelare ST tratată cu intervenție percutanată primară în rândul pacienților fără diabet zaharat cunoscut anterior, *Am Heart J* 155:284 – 289, 2008.
16. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, et al: Glucoza a jeun este un factor de risc independent important pentru mortalitatea de 30 de zile la pacienții cu infarct miocardic acut: un studiu prospectiv, *Circulation* 111:754 – 760, 2005.
17. Verges B, Zeller M, Dentan G și colab.: Impactul glicemiei a jeun asupra prognosticului pe termen scurt după infarctul miocardic acut, *J Clin Endocrinol Metab* 92:2136 – 2140, 2007.
18. Cheung NW, Wong VW, McLean M: Studiul hiperglicemiei: perfuzie intensivă de insulină în infarct (HI-5): un studiu controlat randomizat al terapiei cu perfuzie cu insulină pentru infarctul miocardic, *Diabetes Care* 29:765 – 770, 2006.
19. Diaz R, Goyal A, Mehta SR și colab.: Terapia cu glucoză-insulină-potasiu la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST, *JAMA* 298:2399 – 2405, 2007.
20. Goyal A, Mehta SR, Gerstein HC și colab.: Nivelurile de glucoză în comparație cu istoricul diabetului zaharat în evaluarea riscului pacienților cu infarct miocardic acut, *Am Heart J* 157:763 – 770, 2009.
21. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM și colab.: Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarct: defining the optimal outcomes-based measure of risk, *Circulation* 117:1018 – 1027, 2008.
22. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al: Hiperglicemia și sindromul coronarian acut: o declarație științifică a Comitetului pentru Diabet al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Nutriție, Activitate Fizică și Metabolism, *Circulation* 117:1610 - 1619, 2008.
23. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al: Semnificația prognostică a modificării nivelului de glucoză în primele 24 de ore după infarctul miocardic acut: rezultate din studiul CARDINAL, *Eur Heart J* 27:1289 – 1297, 2006.
24. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM și colab.: Normalizarea glucozei și rezultatele la pacienții cu infarct miocardic acut, *Arch Intern Med* 169:438 – 446, 2009.
25. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, și colab.: Asociere între hiper- și hipoglicemie și riscul de mortalitate de 2 ani pentru toate cauzele la pacienții diabetici cu evenimente coronariene acute, *Eur Heart J* 26:1255 – 1261, 2005.
26. Kosiborod M, Inzucchi S, Clark B, et al: Modele naționale de control al glucozei în rândul pacienților spitalizați cu infarct miocardic acut, *JAm Coll Cardiol* 49:1018 – 1183, 2007, 283A.
27. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al: Controlul strâns al glicemiei reduce inflamația și remodelarea inimii în timpul infarctului miocardic acut la pacienții cu hiperglicemie, *JAm Coll Cardiol* 53:1425 – 1436, 2009.
28. Kosiborod M, Inzucchi S, Clark B și colab.: Variabilitatea utilizării insulinei în spital pentru a controla - hiperglicemia susținută printre pacienții cu infarct miocardic acut, *J Am Coll Cardiol* 49:1018 – 1186, 2007, 284A.
29. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al: Asocierea dintre hiperglicemie și fenomenul de no-reflow la pacienții cu infarct miocardic acut, *J Am Coll Cardiol* 41:1 – 7, 2003.
30. Kosiborod MMP, Rao S, Inzucchi SE și colab.: Hiperglicemie și risc de leziune renală acută după angiografia coronariană la pacienții spitalizați cu infarct miocardic acut, *J Am Coll Cardiol* 53:1028, 2009, A382.
31. Naruse H, Ishii J, Hashimoto T, et al: Nivelurile pre-procedurale de glucoză și riscul de leziune renală acută indusă de contrast la pacienții supuși unei intervenții coronariene de urgență, *Circ J* 76:1848 – 1855, 2012.
32. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, et al: Statutul diabetic și relația celor trei domenii ale controlului glicemic cu mortalitatea la pacienții în stare critică: un studiu internațional de cohortă multicentric, *Crit Care* 17: R37, 2013.
33. Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ și colab.: Frecvența diabetului zaharat nediagnosticat la pacienții cu sindrom coronarian acut, *Am J Cardiol* 96:363 – 365, 2005.
34. Malmberg K, Ryden L, Efendic S și colab.: Studiu randomizat al perfuziei de insulină-glucoză urmată de tratament subcutanat cu insulină la pacienții diabetici cu infarct miocardic acut (studiu DIGAMI): efecte asupra mortalității la 1 an, *JAm Coll Cardiol* 26:57 – 65, 1995.
35. Malmberg K: Studiu prospectiv randomizat al tratamentului intensiv cu insulină asupra supraviețuirii pe termen lung după infarct miocardic acut la pacienții cu diabet zaharat. Grupul de studiu DIGAMI (Diabet zaharat, perfuzie cu glucoză cu insulină în infarctul miocardic acut), *BMJ* 314:1512 – 1515, 1997.
36. Gnaim CI, McGuire DK: Terapia cu glucoză-insulină-potasiu pentru infarctul miocardic acut: ceea ce merge în jur, *Am Heart J* 148:924 – 930, 2004.
37. Malmberg K, Ryden L, Wedel H și colab.: Control metabolic intens prin intermediul insulinei la pacienții cu diabet zaharat și infarct miocardic acut (DIGAMI 2): efecte asupra mortalității și morții , *Eur Heart J* 26:650 – 661, 2005.
38. Marfella R, Rizzo MR, Siniscalchi M, et al: Controlul glicemic strict peri-procedural în timpul intervenției coronariene percutanate precoce reglează nivelul celulelor progenitoare endoteliale și diferențierea în timpul infarctului miocardic acut cu supradenivelare a ST: efecte asupra salvarii miocardice, *Int J Cardiol* 2013.
39. Marfella R, Sasso FC, Cacciapuoti F și colab.: Controlul strâns al glicemiei poate crește potențialul de regenerare al miocardului în timpul infarctului acut, *J Clin Endocrinol Metab* 97:933 – 942, 2012.
40. Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, et al: Controlul glicemic strict peri-procedural în timpul intervenției coronariene percutanate precoce este asociat cu o rată mai scăzută de restenoză în stent la pacienții cu infarct miocardic acut cu denivelare ST, *J Clin Endocrinol Metab* 97:2862 – 28171,.
41. Nerenberg KA, Goyal A, Xavier D și colab.: Pilotarea unui algoritm nou pentru controlul glucozei în unitatea de îngrijire coronariană: studiul RECREATE (Researching Coronary Reduction by Appropriately Targeting Euglycemia), *Diabetes Care* 35:19 – 24, 2012.
42. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE și colab.: Reglarea intensivă a glucozei în sindromul coronarian acut hiperglicemic: rezultate ale studiului randomizat BIOMarker pentru a identifica riscul acut al unui sindrom coronarian-2 (BIOMArCS-2) studiu de glucoză, *JAMA Intern Med* 2013.
43. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ: Glucoză-insulină-potasiu în infarctul miocardic acut, *Lancet* 353:1968, 1999.
44. van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, et al: Glucoză-insulină-potasiu infuzie pacienți tratați cu angioplastie primară pentru infarctul miocardic acut: studiul glucoză-insulină-potasiu: un studiu randomizat, *J Am Coll Cardiol* 427:91 , 42:91.
45. Ceremuzynski L, Budaj A, Czepiel A și colab.: Doza mică de glucoză-insulină-potasiu este ineficientă în infarctul miocardic acut: rezultatele unui studiu multicentric randomizat Pol-GIK, *Cardiovasc Drugs Ther* 13:191 – 200, 1999.
46. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR și colab.: Administrarea în afara spitalului de glucoză-insulină-potasiu intravenos la pacienții cu suspectare de sindroame coronariene acute: studiu controlat randomizat IMMEDIAT, *JAMA* 307:1925 – 1933, 2012.
47. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulina therapy in the criticly ill patients, *N Engl J Med* 345:1359 – 1367, 2001.
48. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, et al: Declarația de poziție a Colegiului American de Endocrinologie privind diabetul internat și controlul metabolic, *Endocr Pract* 10:77 – 82, 2004.
49. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F și colab.: Terapie intensivă cu insulină și resuscitare pentaamidon în sepsis sever, *N Engl J Med* 358:125 – 139, 2008.
50. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al: Control intensiv versus convențional al glucozei la pacienții critici, *N Engl J Med* 360:1283 – 1297, 2009.
51. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al: Terapia intensivă cu insulină intraoperatorie versus managementul convențional al glucozei în timpul chirurgiei cardiace: un studiu randomizat, *Ann Intern Med* 146:233 – 243, 2007.
52. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA și colab.: Glucose-potasium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK), *Lancet Neu rol* 6:397 – 406, 2007.
53. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulina therapy in the medical ICU, *N Engl J Med* 354:449 – 461, 2006.

54. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, et al: Elevated admission glucose and mortality in ederly patients hospitalized with heart failure, *Circulation* 119:1899 – 1907, 2009.
55. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al: Concentrațiile de citokine inflamatorii sunt crescute acut de hiperglicemia la om: rolul stresului oxidativ, *Circulation* 106: 2067 – 2072, 2002.
56. Monnier L, Mas E, Ginet C și colab: Activarea stresului oxidativ prin fluctuații acute de glucoză în comparație cu hiperglicemia cronică susținută la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *JAMA* 295:1681 – 1687, 2006.
57. Krinsley JS: Variabilitatea glicemică: un predictor puternic independent al mortalității la pacienții în stare critică, *Crit Care Med* 36:3008 – 3013, 2008.
58. Krinsley JS: Variabilitatea glicemică și mortalitatea la pacienții critici: impactul diabetului, *J Diabetes Sci Technol* 3:1292 – 1301, 2009.
59. Krinsley JS: Variabilitatea glicemică în boala critică și sfârșitul capitolului 1, *Crit Care Med* 38:1206 – 1208, 2010.
60. Lipska KJ, Venkitachalam L, Gosch K, et al: Glucose variability and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarct, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5:550 – 557, 2012.
61. Mellbin LG, Malmberg K, Ryden L și colab.: Relația dintre variabilitatea glicemică și complicațiile cardiovasculare la pacienții cu infarct miocardic acut și diabet de tip 2: un raport din studiul DIGAMI 2, *Eur Heart J* 34:374 – 379, 2013.
62. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ și colab.: Relația în formă de U a glicemiei cu efecte adverse vine printre pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, *J Am Coll Cardiol* 46:178 – 180, 2005.
63. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al: Relația dintre hipoglicemia spontană și iatrogenă și mortalitatea la pacienții spitalizați cu infarct miocardic acut, *JAMA* 301:1556 – 1564, 2009.
64. Goyal A, Mehta SR, Diaz R și colab.: Rezultate clinice diferențiate asociate cu hipoglicemia și hiperglicemia în infarctul miocardic acut, *Circulation* 120:2429 – 2437, 2009.
65. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A și colab.: Implicațiile prognostice ale episoadelor hipoglicemice în timpul spitalizării pentru infarct miocardic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: un raport din studiul DIGAMI 2, *Heart* 95:721 – 727, 2009.
66. Weston C, Walker L, Birkhead J: Impactul timpuriu al tratamentului cu insulină asupra mortalității la pacienții cu hiperglicemie fără diabet cunoscut care prezintă un sindrom coronarian acut, *Heart* 93:1542 – 1546, 2007.
67. Venkitachalam L, McGuire DK, Gosch K și colab.: Tendințe temporale și variații spitalicești în gestionarea hiperglicemiei severe printre pacienții cu infarct miocardic acut din Statele Unite, *Am Heart J* 166:315 – 324 e1, 2013.
68. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al: actualizări focalizate din 2009: ghiduri ACC/AHA pentru managementul pacienților cu infarct miocardic cu denivelarea ST (actualizarea ghidului din 2004 și actualizarea focalizată din 2007) și ghidurile ACC/AHA/SCAI privind intervenția coronariană percutanată și ghidul de intervenție coronariană percutanată actualizată (2005) un raport *al* Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulația* 120:2271 – 2306, 2009.
69. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al: 2012 ACCF/AHA axat actualizare a ghidului pentru managementul pacienților cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare ST (actualizarea ghidului din 2007 și înlocuirea actualizării concentrate din 2011): un raport al Fundației American College of Cardiology Guides/Circulan Force Cardiology Foundation, Ghidurile de practică ale Colegiului American *de Cardiologie* 126:875 – 910, 2012.
70. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al: Asociația Americană a Endocrinologilor Clinici și Declarația de consens al Asociației Americane de Diabet privind controlul glicemic al pacientului internat, *Endocr Pract* 15:1 – 17, 2009.

21 Terapia antiplachetă și antitrombotică (^ la pacienții diabetici cu coronariene acută Sindromul

Stefan K. James și Lars Wallentin

AGREGAȚIA trombocitelor, 262
INHIBIREA trombocitelor, 262
Aspirină, 262
Blocanți ai receptorilor ADP, 263
Inhibitori de glicoproteina IIb/IIIa, 267
INHIBIREA COAGULUI, 268
Heparină nefracționată și low-
Heparină cu greutate moleculară, 268
Fondaparinux, 268
Bivalirudin, 269
SUMMARY, 269
REFERENCES, 269

Pacienții cu diabet zaharat (DZ) și sindrom coronarian acut (SCA) prezintă un risc deosebit de mare pentru evenimente cardiovasculare recurente și deces. Motivul pentru acest risc crescut este multifactorial, incluzând un profil de risc mai mare, reactivitate mai mare a trombocitelor și subutilizarea - medicamentelor bazate pe dovezi la acești pacienți. [1] Acest capitol include un rezumat și o revizuire a terapiilor antiplachetare și antitrombotice care sunt aprobate în Statele Unite și în Europa pentru utilizare clinică la pacienții cu SCA.

AGREGAȚIA PLACHETARĂ

Pacienții cu diabet zaharat, în special cei cu diabet zaharat de tip 2 (T2DM), prezintă o reactivitate plachetară crescută și o inhibiție redusă ca răspuns la inhibitorii trombocitar. Există, de asemenea, dovezi că activarea trombocitelor este direct afectată de hiperglicemia și rezistența la insulină. Trombocitele sunt afectate de insulină din cauza prezenței subtipurilor de receptori de insulină pe suprafața trombocitelor. [2] Activarea acestor receptori duce la suprimarea adenozin monofosfatului ciclic (cAMP), ducând la inhibarea receptorilor P2Y12 și la scăderea afluxului de calciu, inhibând astfel activitatea trombocitelor. În cazul rezistenței la insulină, trombocitele prezintă un aflux crescut de calciu și, prin urmare, activarea receptorului P2Y12. [3] Reactivitatea trombocitară ridicată (HPR) este bine documentată la pacienții cu diabet [4] și poate contribui la incidența ridicată a bolilor cardiovasculare și a rezultatelor slabe la această populație. Tromboxanul A2 (TXA2), cel mai puternic vasoconstrictor care este secretat de trombocite după activare, circulă în cantități mai mari la pacienții cu DZ2. [5] O altă - anomalie a trombocitelor la pacienții cu T2DM este o expresie plachetară crescută a P-selectinei și a receptorului glicoproteină IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) (Fig. 21-1). [6]

Aderența, activarea și agregarea trombocitelor joacă un rol esențial în aterotromboză la pacienții cu și fără DZ. Aterotromboza intracoronariană este cea mai frecventă cauză a dezvoltării SCA și joacă un rol central în complicațiile care apar în jurul intervenției coronariene percutanate (ICP), inclusiv SCA recurent, infarctul miocardic (IM) asociat procedurii și tromboza stentului. [7] Inhibarea agregării trombocitelor prin tratamentul medical afectează formarea și progresia proceselor trombotice și, prin urmare, este de mare importanță în prevenirea complicațiilor după SCA sau asociate cu PCI (Fig. 21-2). [8,9]

INHIBIȚIA PLACHETARĂ

Agenții antiplachetari includ inhibitori de ciclooxigenază (COX) cum ar fi aspirina, care blochează producția de TXA2 ; Blocanți ai receptorilor GP IIb/IIIa, cum ar fi abciximab, eptifibatidă și tirofiban, care inhibă activarea trombocitelor mediată de fibrină; și tienopiridine cum ar fi clopidogrel, prasugrel, cangrelor, ticagrelor și ticlopidină, care se leagă și antagonizează receptorii P2Y12. Optimizarea terapiei antiplachetare duale (DAT) cu combinații de agenți din aceste clase poate îmbunătăți rezultatele bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat și evenimente SCA (Tabelele 21-1 și 21-2).

Aspirină

Mecanismul de acțiune al aspirinei are loc prin inactivarea permanentă a activității COX a prostaglandinei H sintazei 1 (PGH1) și PGH2 (denumite și COX-1 și COX-2) (Fig. 21-3). [10] Aceste izoenzime catalizează conversia acidului arahidonic în PGH2 . PGH2 este , la rândul său , un substrat pentru mai multe izomeraze specifice țesuturilor care generează mai mulți prostanoizi bioactivi, inclusiv TXA2 și prostaciclina (prostaglandina I2 [PGI2]). Nivelurile scăzute de aspirină inhibă predominant COX-1, în timp ce niveluri mai mari sunt necesare pentru a inhiba și COX-2. [11] TXA 2 este derivat în principal din COX-1, iar PGE 1 în principal din COX-2 (vezi Fig. 21-3).

Aspirina a fost considerată principalul tratament al tuturor pacienților cu SCA și este recomandată cu un nivel ridicat de dovezi în ghidurile internaționale actuale. [12,13]

În cadrul SCA, se recomandă tratamentul pe termen lung cu doze mici de aspirină (75 până la 100 mg/zi), cu sprijinul unei meta-analize. [14] Deși un mic studiu recent a sugerat că o administrare mai frecventă ar fi benefică la pacienții cu DZ, [15] marele studiu Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events—Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (CURRENT-OASIS 7) care a inclus aproape 6000 de pacienți cu DZ nu a fost capabil să arate că o doză mare de aspirină este superioară unei doze mici. [16] Studii mai recente au arătat, de asemenea, că modificările îngrijirii clinice bazate pe utilizarea testării funcției trombocitelor pentru răspunsul la aspirină nu îmbunătățesc rezultatul. [17] Doza optimă de aspirină atunci când este utilizată în combinație cu alți inhibitori plachetari în tratamentul acut și pe termen lung al pacienților cu SCA, cu boală coronariană stabilă sau după PCI cu sau

fără DM nu a fost încă definit clar din studiile mari controlate randomizate. Pe baza datelor publicate și a disponibilității comprimatelor, doza recomandată ar trebui să fie de 75 până la 100 mg la pacienții cu sau fără DZ.

Blocanți ai receptorilor ADP

O parte esențială în procesul de activare a trombocitelor este interacțiunea adenozindifosfatului (ADP) cu receptorul plachetar P2Y12 (vezi și capitolul 16). [7] Receptorul P2Y12 este receptorul predominant implicat în ADP-stimulat activarea receptorului GP IIb/IIIa. [10] Activarea receptorului GP IIb/IIIa are ca rezultat creșterea degranulării trombocitelor și producției de tromboxan și agregării trombocitelor prelungite. [11] Tienopiridinele și blocanții receptorilor ADP non-tienopiridinici inhibă activarea și agregarea trombocitelor prin antagonizarea receptorului trombocitar P2Y12. Acest lucru previne legarea ADP la receptor, care atenuează agregarea trombocitelor și reacția trombocitelor la stimulii de agregare a trombilor, cum ar fi trombina (Tabelul 21-3). [4]

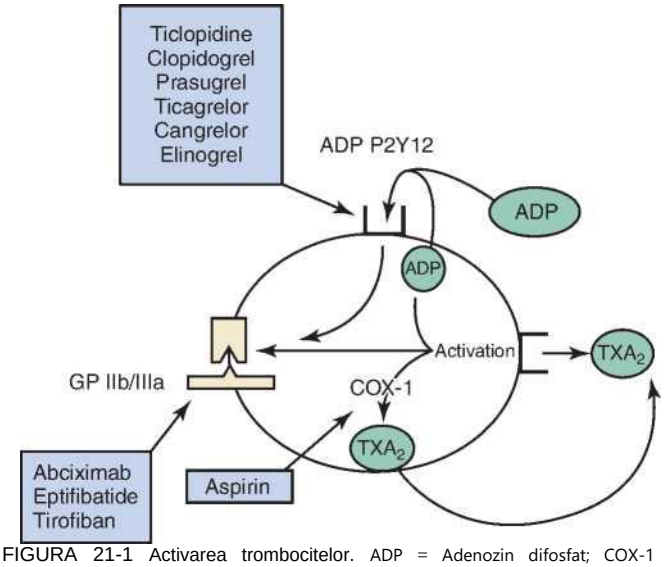


FIGURA 21-1 Activarea trombocitelor. ADP = Adenozin difosfat; COX-1 = ciclooxigenază 1. *(Modificat din Capodanno D, Corrado T, Angiolillo D: Update on novel P2Y12 inhibitors: focus on prasugrel, ticagrelor, cangrelor and elinogrel.* E-Journal of the European Society of Cardiology Council for Cardiology Practice, *8(21), Disponibil la 20 februarie 10, 10 februarie. www.escardio.org/communities/ consilii/ccp/e-journal/volume8/Pages/P2Y12-inhibitors-Capodanno.aspx#. UxejcPldVyw .)*

Clopidogrel

Deși clopidogrelul combinat cu aspirina a fost utilizat cu succes pentru a preveni evenimentele trombotice la pacienții cu SCA, pacienții cu DZ, în comparație cu cei fără, s-a dovedit în mod constant a avea reactivitate plachetară mai mare la tratament și rezultate clinice mai proaste. Mecanismele care conduc la un răspuns slab la clopidogrel la pacienții cu DZ nu sunt pe deplin elucidate, dar sunt probabil multifactoriale, incluzând factori genetici, metabolici, celulari și clinici. Clopidogrelul, un promedicament, necesită o activare metabolică a citocromului P-450 hepatic în două etape (CYP450) pentru a produce metabolitul activ care inhibă receptorul trombocitar P2Y12. [13] Înainte de absorbția intestinală, 85% din promedicament este hidrolizat de esteraze la un derivat inactiv de acid carboxilic . Datorită acestor caracteristici farmacodinamice ale clopidogrelului, între ingerare și atingerea nivelurilor terapeutice trec câteva ore. Acest lucru are ca rezultat inhibarea suboptimă a agregării trombocitelor în timpul PCI acută pentru SCA și un risc mai mare de tromboză acută a stentului. Mai mult, perioada mai lungă până la nivelurile terapeutice poate crește riscul de sângerare în timpul grefei acute de bypass coronarian (CABG), dacă este necesar pe baza anatomiei coronariene. În plus, există o variabilitate substanțială în răspunsul la clopidogrel în rândul pacienților. Dovezile acumulate arată că un răspuns suboptim la clopidogrel este asociat cu rezultate clinice mai proaste, cum ar fi ischemia coronariană sau tromboza stentului. [14 – 17] Acest răspuns terapeutic suboptimal este deosebit de important

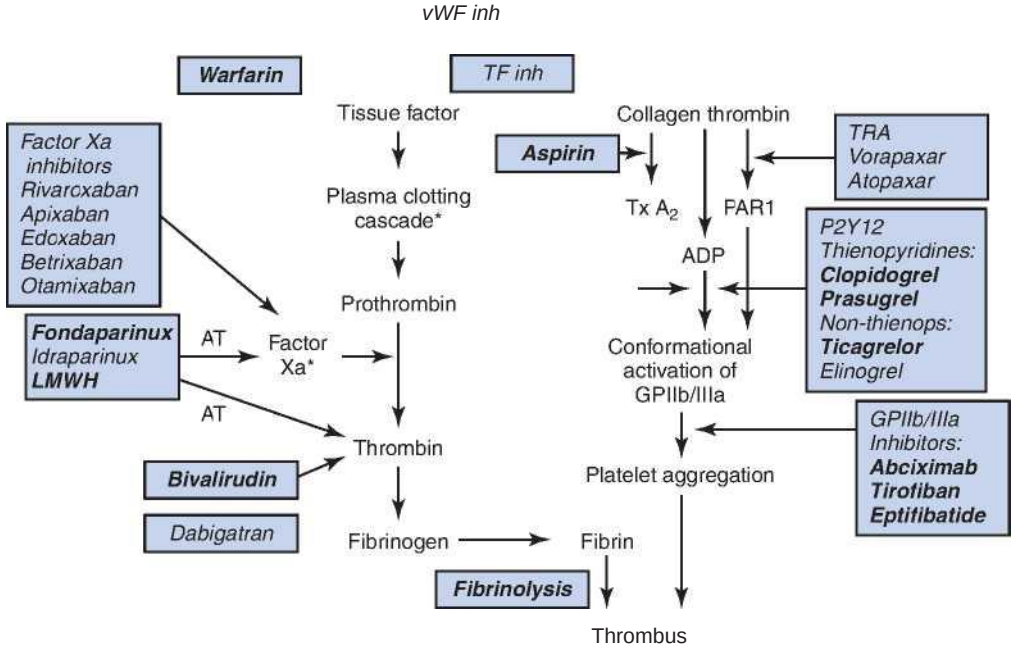


FIGURE 21-2 Targets forantithrombotictreatment. Agents approved for ACS treatment are shown in bold. AT = Antithrombotic treatment; LMWH = low molecularweight heparin; PAR1 = protease receptor activator 1; TF = tissue factor; TRA = thrombin receptor antagonist; vWF = von Willebrand factor.

TABELUL 21-1 Agenți aprobați pentru sindroamele coronariene acute

AGENT	ACȚIUNEA ANTITROMBOTICE	MECANISM DE ACȚIUNE	TIP SAU FAMILIE	MODUL DE ADMINISTRARE
Aspirină	Antiplachetare	Inhibitor de ciclooxigenază		Oral
Clopidogrel	Antiplachetare	inhibitor al receptorului P2Y12	Tienopiridină	Oral
Prasugrel	Antiplachetare	inhibitor al receptorului P2Y12	Tienopiridină	Oral
Ticagrelor	Antiplachetare	inhibitor al receptorului P2Y12	Ciclopentil-triazolo-pirimidină	Oral
Abciximab	Antiplachetare	inhibitor GP IIb/IIIa	Anticorp monoclonal	intravenos
Tirofiban	Antiplachetare	inhibitor GP IIb/IIIa	Peptide	intravenos
Eptifibatidă	Antiplachetare	inhibitor GP IIb/IIIa	Nonpeptidă	intravenos
Heparină nefracționată	Anticoagulant	Potentiator antitrombina (IIa).		Intravenos sau subcutanat
Enoxaparina	Anticoagulant	inhibitor Xa/IIa (antitrombină).		Intravenos sau subcutanat
Fondaparinux	Anticoagulant	inhibitor Xa		Intravenos sau subcutanat
Bivalirudin	Anticoagulant	Inhibitor de trombina		intravenos
Warfarină	Anticoagulant	Antagonist al vitaminei K		Oral

TABELUL 21-2 Agenți antiplachetari orali obișnuiți și doze la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA)

AGENT ANTIplachetar	DOZA DE INCARCARE	CÂND SĂ DĂRUM	DOZA OBLIGATA	SITUAȚII SPECIALE
Aspirină	300 mg oral; 80-150 mg IV	Înainte sau la cath	75-100 mg zilnic oral	
Clopidogrel	600 mg oral	Înainte sau la cath	75 mg zilnic oral	
Prasugrel	60 mg	După cath pentru NSTE-ACS Înainte sau la cath pentru STE-ACS	10 mg zilnic oral	Doar vârsta peste 75 de ani, greutate < 60 kg (luați în considerare doza zilnică obișnuită de 5 mg); contraindicat dacă antecedente de accident vascular cerebral sau AIT
Ticagrelor	180 mg	Înainte sau la cath	90 mg pe cale orală	

cath = Cateterizare; *NSTE-ACS* = sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST; *STE-ACS* = sindrom coronarian acut cu supradenivelare ST; *TIA* = atac ischemic tranzitoriu.

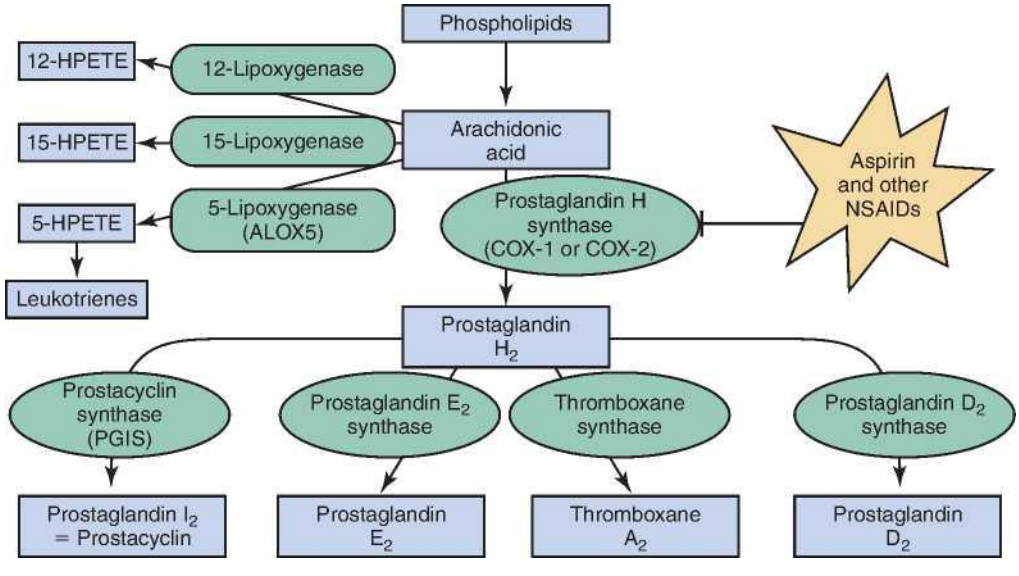


FIGURA 21-3 Mecanismul de acțiune al aspirinei este prin inhibarea enzimelor COX. ALOX5 = 5-lipoxigenază arahidonică; HPETE = acid hidroperoxieicosatetraenoic; AINS = medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. *(Modificat după Ulrich și colegii, 2006; Gupta și DuBois, 2001.)*

la pacientii cu diabet. O generare redusă a metabolitului clopidogrel activ poate contribui la o reacție slabă la clopidogrel la pacienții cu DZ. [18] O mare parte a variabilității răspunsului la clopidogrel este o consecință a variației genei *CYP* . [18] Această genă codifică CYP-450 enzime implicate în biotransformarea promedicamentului clopidogrel în metabolit activ. În special, polimorfismele din alela CYP2C19 sunt asociate cu o activitate redusă a clopidogrelului. Răspunsul slab bazat pe genotipul CYP2C19 poate fi parțial inversat printr-o doză mai mare. [19]

TABELUL 21-3 Studii majore cu inhibitori ai receptorilor

TRIAL	POPULATION	COMPARATOR	PRIMARY ENDPOINT	MORTALITY	MI	CVA	STENT THROMBOSIS	BLEED
Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) (2001)	12,562 NSTE-ACS	Clopidogrel 75 mg (300 mg loading) versus placebo	CV death, MI, CVA Clopidogrel 9.3% Placebo 11.4% ($P<0.001$) ARR 2.1%; RRR 20%; NNT 48	CV death Clopidogrel 5.1% Placebo 5.5% ($P=$NS)	Clopidogrel 5.2% Placebo 6.7% (P not given)	Clopidogrel 1.2% Placebo 1.4% (P not given)	NA	Major* bleed Clopidogrel 3.7% Placebo 2.7% ($P=0.001$) NNH 100
CURRENT-OASIS (2010)	25,086 (invasive strategy) NSTE-ACS 63% STEMI 37%	Clopidogrel (600 mg loading, 150 mg days 2-7, then 75 mg) versus 150 mg loading, then 75 mg	CV death, MI, CVA (at 30 days) Double 4.2% Standard 4.4% ($P=.30$)	CV death Double 2.1% Standard 2.2% All-cause mortality Double 2.3% Standard 2.4%	Double 1.9% Standard 2.2% ($P=0.09$)	Double 0.5% Standard 0.5% ($P=.95$)	NA	Major† bleed Double 2.5% Standard 2.0% ($P=0.01$) NNH 200
TRITON-TIMI 38 (2007)	13,608 undergoing PCI NSTE-ACS 74% STEMI 26%	Prasugrel 10 mg (60 mg loading) versus clopidogrel 75 mg (300 loading)	CV death, MI, CVA Prasugrel 9.9% Clopidogrel 12.1% ($P<0.001$) ARR 2.2%; RRR 27%; NNT 46	CV death Prasugrel 2.1% Clopidogrel 2.4% ($P=.31$) Any cause Prasugrel 3.0% Clopidogrel 3.2% ($P=.64$)	Prasugrel 7.3% Clopidogrel 9.5% ($P<0.001$)	Prasugrel 1.0% Clopidogrel 1.0% ($P=0.93$)	Prasugrel 1.1% Clopidogrel 2.4% ($P<0.001$)	Non–CABG-related major‡ bleed Prasugrel 2.4% Clopidogrel 1.8% ($P=0.03$) NNH 167 CABG-related major bleed Prasugrel 13.4% Clopidogrel 3.2% ($P<0.001$) NNH 10
TRILOGY (2012)	7243 patients with noninvasive ACS younger than age 75	Prasugrel (10 mg daily) versus clopidogrel (75 mg daily)	CV death, MI, CVA Prasugrel 13.9% and clopidogrel 16.0% ($P=0.21$)	CV death Prasugrel 6.6% Clopidogrel 6.8% ($P=0.48$)	Prasugrel 8.3% Clopidogrel 10.5% ($P=0.21$)	Prasugrel 1.5% Clopidogrel 2.2% ($P=0.08$)	NA	Major‡ bleed Prasugrel 2.1% Clopidogrel 1.5% ($P=0.27$)
Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) (2009)	18,624 NSTE-ACS 59% STEMI 38% (invasive and noninvasive)	Ticagrelor 90 mg bid (180 mg loading) versus clopidogrel 75 mg (300-600 mg loading)	Death from vascular causes, MI, CVA Ticagrelor 9.8% Clopidogrel 11.7% ($P<0.001$) ARR 1.9%; RRR 16%; NNT 53	Vascular causes Ticagrelor 4.0% Clopidogrel 5.1% ($P=0.001$) Any cause Ticagrelor 4.5% Clopidogrel 5.9% ($P<0.001$)	Ticagrelor 5.8% Clopidogrel 6.9% ($P=0.005$)	Ticagrelor 1.5% Clopidogrel 1.3% ($P=0.22$)		Major§ bleed Ticagrelor 11.6% Clopidogrel 11.2% ($P=0.43$) NNH: NA Non-CABG bleeding Ticagrelor 4.5% Clopidogrel 3.8% ($P=0.03$) NNH 143

ARR = Absolute risk reduction; CABG = coronary artery bypass grafting; CV = cardiovascular; CVA = cerebrovascular accident; NA = not available; NNH = numbers needed to harm; NNT = numbers needed to treat; NS = non significant; RRR = relative risk reduction; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

Clopidogrelul a fost supus unor studii ample de fază III la peste 100.000 de pacienți, demonstrându-și eficacitatea într-un spectru de afecțiuni aterosclerotice, iar utilizarea sa este susținută în ghidurile pentru SCA, [8, 9, 12.] accident vascular cerebral ischemic, [20] și boala arterelor periferice. [21] În studiul cu Clopidogrel versus Aspirina la Pacienții cu Risc de Evenimente Ischemice (CAPRIE) nu s-au găsit interacțiuni semnificative între tratamentul în funcție de starea diabetului și rezultatele compozite primare respective, [22.] studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE), [23] sau studiul Clopidogrel pentru Risc Aterotrombotic Înalt și - Stabilizare, Management și Evitare Ischemică (CHARISMA), [24] sugerând o eficacitate și siguranță similare a clopidogrelului pentru cei cu diabet și pentru cei fără diabet.

Deși clopidogrelul combinat cu aspirina a fost utilizat cu succes pentru a preveni evenimentele trombotice la pacienții cu SCA, [23] s-a demonstrat în mod constant că pacienții cu DZ au reactivitate plachetară mai mare în timpul tratamentului și - rezultate clinice mai proaste. [4, 25] Cu toate acestea, o doză mare de clopidogrel nu a fost superioară unei doze standard de clopidogrel în studiul CURRENT OASIS 7, fără nicio interacțiune cu starea diabetului. [16] Prin urmare, au fost recomandați inhibitori trombocitari noi și mai puternici, în special la pacienții cu DZ. [12]

Prasugrel

Prasugrel este o tienopiridină de a treia generație. Rapid după ingerare, prasugrelul este hidrolizat în sistemul gastrointestinal într-un metabolit intermediar. Acest metabolit intermediar este activat hepatic într-o singură etapă și formează un metabolit activ care se leagă de receptorul P2Y12 de pe trombocite. Această legătură ireversibilă cu receptorul inhibă activarea și agregarea trombocitelor. [18] Concentrația maximă a metabolitului activ al prasugrelului este atinsă după 30 de minute, iar concentrația finală depinde liniar de doza de prasugrel, care variază între 5 (doza de întreținere la doză mică) și 60 mg (doza de încărcare orală). Dacă nu sunt legați de receptor, metaboliții activi au un timp de înjumătățire de aproximativ 7 ore. [18] Un maxim de 60% până la 70% inhibarea lasării plăcii este de obicei realizată în 2 până la 4 ore. [11]

Prasugrel a fost investigat în Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Plate let Inhibition with Prasugrel-Tromboliza în infarctul miocardic 38 (TRITON-TIMI 38). [26] În acest studiu, 13608 de pacienți cu SCA cu risc moderat și înalt au fost randomizați la prasgrel (doză de încărcare de 60 mg și doză de întreținere de 10 mg pe zi) sau clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg și 75 mg zilnic).
doza de întreținere) pentru o medie de 15 luni. Randomizarea a avut loc după angiografia coronariană și înainte de PCI (la pacienții cu infarct miocardic cu denivelarea ST [STEMI], randomizarea înainte de angiografia a fost permisă). Utilizarea prasugrelului a fost asociată cu o reducere semnificativă a obiectivului principal de eficacitate (moarte cardiovasculară, IM nonfatal sau accident vascular cerebral nefatal). Acest lucru a fost determinat în principal de o reducere a IM și a trombozei stent fără nicio diferență în mortalitate. Cu toate acestea, reducerea efectelor ischemice cu prasgrel a fost însoțită de o incidență mai mare a evenimentelor hemoragice majore. Într-o analiză exploratorie, au fost identificate trei subgrupuri de interes care au avut mai puțină eficacitate clinică și niveluri absolute mai mari de sângerare decât cohorta generală, rezultând un beneficiu clinic net mai mic sau un prejudiciu clinic. Acestea au inclus pacienți cu antecedente de accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu, pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste și pacienți cu o greutate corporală mai mică de 60 kg.

Prasugrel, comparativ cu clopidogrelul administrat după angiografie, a redus obiectivul principal de deces cardiovascular, IM sau accident vascular cerebral cu 4,8% (reducere de 30% a riscului relativ) la pacienții diabetici într-o analiză de subgrup a studiului TRITON-TIMI 38, [27.] fără nicio interacțiune semnificativă statistic pentru rezultatul principal în funcție de starea DZ sau de tipul de diabet. A existat o reducere numerică a decesului cardiovascular și o reducere marcată a IM și a trombozei de stent cu prasugrel față de clopidogrel la pacienții diabetici. Mai mult, a existat o creștere diferențială a riscului de sângerare la pacienții cu și fără diabet, fără o creștere semnificativă a evenimentelor hemoragice majore în grupul cu diabet (Fig. 21-4).

În studiul privind inhibarea plachetară țintită pentru clarificarea strategiei optime de gestionare medicală a sindroamelor coronariene acute (TRILOGY ACS), [31] tratamentul cu prasugrel (10 mg pe zi) versus clopidogrel (75 mg pe zi) a fost evaluat la 7243 de pacienți cu vârsta sub 75 de ani cu SCA selectați pentru o strategie finală de tratament de management medical fără revascularizare în decurs de 10 zile după evenimentul index. La o urmărire mediană de 17 luni, obiectivul principal de deces din cauze cardiovasculare, IM sau accident vascular cerebral nu a fost redus semnificativ și nu a existat nicio interacțiune pentru starea diabetului zaharat.

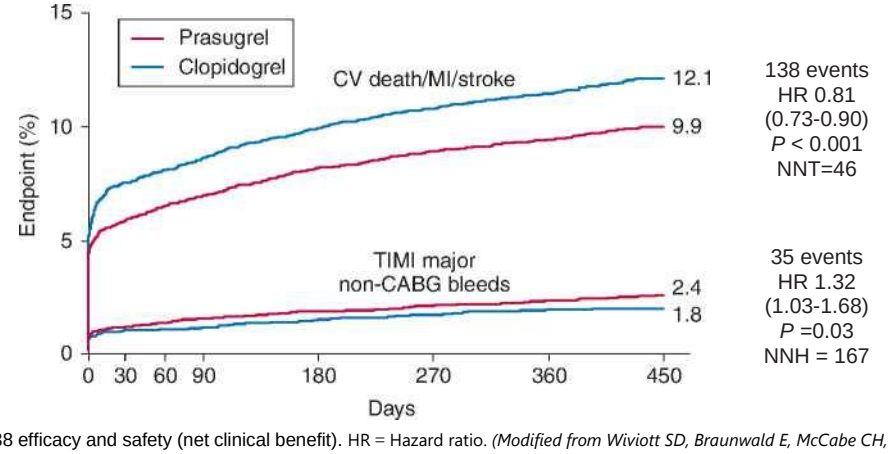


FIGURE 21-4 TRITON-TIMI 38 efficacy and safety (net clinical benefit). HR = Hazard ratio. *(Modified from Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes,* N Engl J Med *357:2001-2015, 2007.)*

Ticagrelor

Ticagrelor este un agent oral care inhibă P2Y12, nontienopiridină, cu o acțiune reversibilă și directă asupra receptorului, care asigură o inhibare a trombocitelor mai rapidă, mai mare și mai consistentă decât clopidogrelul. [28] Compusul este activ pe cale orală

fără necesitatea activării metabolice. [27] Acesta suferă o degradare enzimatică la cel puțin un metabolit activ care este aproximativ la fel de puternic ca și compusul său părinte. [27] Concentrația plasmatică maximă și inhibarea maximă a trombocitelor sunt atinse la 1 până la 3 ore după administrarea orală, iar timpul de înjumătățire plasmatică este de 6 până la 13 ore. [11]

Ticagrelor a fost comparat cu clopidogrel la 18624 de pacienți cu sindrom coronarian acut cu supradenivelare ST (STE-ACS) sau sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST (NSTE-ACS) în cadrul studiului multicentric randomizat privind inhibarea trombocitelor și rezultatele pacientului (PLATO). [29] Randomizarea pacientului a avut loc cât mai devreme posibil după evenimentul index. Pacienții aflați în întreținere și cei care au primit o doză de încărcare de clopidogrel au fost acceptați în studiu. După randomizare, pacienții au primit ticagrelor (doză de încărcare de 180 mg, 90 mg de două ori pe zi după aceea) sau clopidogrel (doză de încărcare de 300 până la 600 mg, după aceea 75 mg pe zi). Toți pacienții au primit aspirină, cu excepția cazului în care au intoleranță. A existat o reducere semnificativă a rezultatului primar al decesului cardiovascular, IM sau accidentului vascular cerebral la 12 luni de urmărire determinată de ratele mai scăzute ale mortalității cardiovasculare, IM și trombozei stent (Fig. 21-5).

Un substudiu prespecificat din studiul PLATO a arătat că DM și niveluri mai mari de glucoză și hemoglobină A1c (HbA1c) au fost puternic asociate cu toate obiectivele ischemice și hemoragice evaluate. Ticagrelor, comparativ cu clopidogrel, a redus decesul cardiovascular, IM sau accidentul vascular cerebral, precum și mortalitatea totală și tromboza stentului în mod constant și indiferent de starea diabetică, tratamentul cu insulină și controlul glicemic (Tabelul 21-4). [30.]

Inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa

Activarea receptorului GP IIb/IIIa este considerată calea comună finală în agregarea trombocitelor. Blocarea acestui receptor elimină aproape complet agregarea plăcilor . Pe piață sunt disponibili trei agenți: abciximab, tirofiban și eptifibatidă. Abciximab este fragmentul Fab al unui anticorp monoclonal 7E3, eptifibatidă o peptidă și tirofiban un antagonist al receptorului nonpeptidic. Fiecare se leagă cu afinitate puternică de receptorul GP IIb/IIIa. Inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa s-au dovedit în mod constant într-un număr mare de studii că reduc rata de IM legat de procedură la pacienții supuși intervențiilor percutanate. [32–36] Mortalitatea pe termen lung este redusă la pacienții tratați cu abciximab și heparină în combinație cu stentarea coronariană, comparativ cu pacienții tratați numai cu heparină. [37] Mai mult, inhibitorii GP IIb/IIIa, adăugați la terapia de fond cu aspirină și heparină, reduc rata compoziției de deces și IM la pacienții cu IM fără elevație a segmentului ST (NSTEMI). [30, 38–40] Beneficiul s-a dovedit a fi cel mai pronunțat la pacienții cu risc ridicat, cu niveluri crescute de troponină [41, 42] si la pacientii tratati cu interventii coronariene precoce. [43, 44]

Eficacitatea inhibitorilor GP IIb/IIIa la pacienții cu SCA cu DZ2 a fost dovedită printr-o meta-analiză combinată. [45] Utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa a dus la o reducere cu 22% a mortalității la 30 de zile în comparație cu cei fără utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa. [46] Aceste date pozitive au fost generate cu ani în urmă, când stenturile moderne și tratamentul farmacologic de însoțire optim, inclusiv noii agenți antiplachetari, nu erau disponibile. Societatea Europeană a

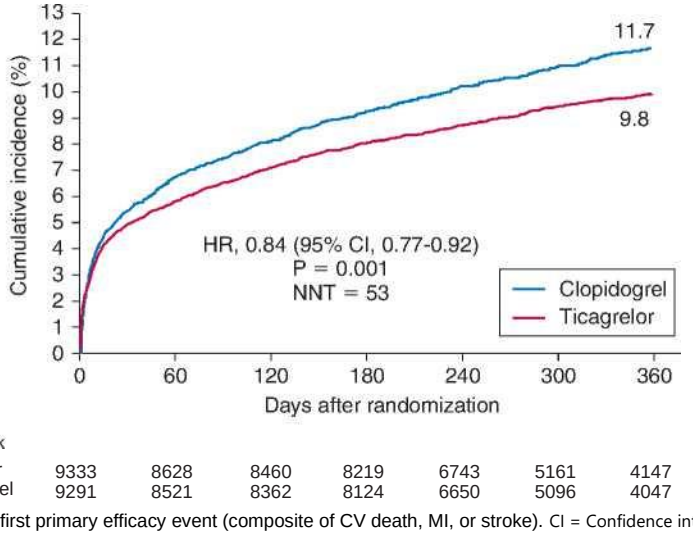


FIGURE 21-5 PLATO: K-M estimate of time to first primary efficacy event (composite of CV death, MI, or stroke). CI = Confidence interval; HR = hazard ratio; K-M = Kaplan-Meier; NNT = number needed to treat. *(Modified from Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes,* N Engl J Med *361:1045-1057, 2009.)*

TABLE 21-4 Comparison of P2Y12 Inhibitors

DRUG	ROUTE	METABOLIC ACTIVATION	CYP450	TYPICAL DOSE	BINDING	HALF-LIFE
Ticlopidine	PO	Required	Yes	500 mg load, then 250 mg bid	Irreversible	12 hr
Clopidogrel	PO	Required	Yes	300-600 mg load, then 75 mg daily	Irreversible	7-8 hr
Prasugrel	PO	Required	Yes	60 mg load, then 10 mg daily	Irreversible	2-15 hr
Cangrelor	IV	None	No	30 µg/kg, bolus, 4 µg/kg min drip	Reversible	2-3 min
Ticagrelor	PO	None	No	180 mg load, then 90 mg bid	Reversible	7-8 hr

Data from Michelson AD: New P2Y12 antagonists, *Curr Opin Hematol* 16:371-377, 2009.

Ghidurile de cardiologie (ESC) și ACC/AHA pentru pacienții cu NSTE-ACS care sunt deja tratați cu DAT recomandă adăugarea unui inhibitor al receptorului GP IIb/IIIa pentru PCI cu risc ridicat (troponină crescută, tromb vizibil) dacă riscul de sângerare este scăzut. [12]

INHIBIREA COAGULĂRII

Mai multe studii au arătat o relație directă între nivelurile crescute de glucoză circulantă și insulină și markerii de coagulare. [47] Pacienții cu DZT2 prezintă niveluri ridicate de inhibitor al activatorului de plasminogen de tip 1 (PAI-1), fibrinogen, activitate procoagulantă a factorului tisular și factor de coagulare VII și VIII și complex trombină-antitrombină superior, așa cum este analizat în Capitolul 10. (Tabelul 21-5).

Heparină nefracționată și heparină cu greutate moleculară mică

Heparina nefracționată (HNF) este un amestec eterogen de polizaharide sulfatate de lungime variabilă a lanțului, crescând efectele antitrombinei, cu efectele antitrombotice cheie prin inhibarea trombinei. Hep arinele cu greutate moleculară mică (HBPM) sunt fragmente de HNF care posedă o activitate anti-Xa mai mare în raport cu anti-IIa (antitrombină) decât HNF. În plus, HBPM au mai multe avantaje potențiale față de HNF. [48 , 49] Răspunsul la doză este mai previzibil și mai fiabil, imunogenitatea este redusă cu - trombocitopenie mai puțin frecventă și, în final, există un efect de rebound mai puțin după întreruperea terapiei. Alte avantaje din punct de vedere practic includ un timp de înjumătățire biologic mai lung, permițând o administrare mai ușoară cu injecții subcutanate și o nevoie mai mică de monitorizare a efectului anticoagulant. HBPM s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficace ca HNF pe termen scurt. Recent, infarctul miocardic acut tratat cu Angioplastia primară și enoxaparină intravenoasă sau heparină nefracționată pentru a reduce evenimentele ischemice și hemoragice la scurt și pe termen lung de urmărire (ATOLL) a investigat un regim acut de jumătate de doză de enoxaparină (0,5 mg/kg) față de doza obișnuită de UFH în timpul PCI la pacienții cu SCA. [50] În acest studiu, enoxaparina a redus în mod nesemnificativ obiectivul clinic primar compus (deces, IM, eșecul procedurii și sângerare severă) și a fost statistic superioară HNF în ceea ce privește obiectivele ischemice secundare, fără a crește riscul de sângerare. Acest beneficiu a fost independent de starea diabetului zaharat. [50]

Fondaparinux

Fondaparinux este o pentazaharidă care se leagă reversibil de antitrombina III cu afinitate mare și, prin urmare, catalizează inhibarea mediată de antitrombina III a factorului Xa, prevenind astfel formarea trombinei. O singură doză zilnică de fondaparinux este suficientă pentru acțiunea sa deplină și nu este necesară monitorizarea de laborator din cauza timpului de - înjumătățire plasmatică prin eliminare, de aproximativ 17 până la 21 de ore și a variabilității foarte scăzute interindividuale și intraindividuale a farmacocineticii . Studiul OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) [51] a investigat fondaparinux versus enoxaparină la pacienții cu NSTEMI și a constatat neinferioritate pentru evenimentele ischemice, dar un risc semnificativ mai scăzut de sângerare în cazul tratamentului cu fondaparinux. Acest lucru a avut un impact favorabil semnificativ statistic pe termen scurt și lung asupra obiectivelor clinice dure - adică decesul cardiovascular, IM și accidentul vascular cerebral. De asemenea, într-o analiză de subgrup a cohortei de pacienți diabetici, fondaparinux a fost superior enoxaparinei. Pentru pacienții cu STEMI, fondaparinux a fost testat împotriva HNF. [52] Fondaparinux a fost semnificativ superior HNF pentru acei pacienți tratați conservator (fără reperfuzie) [53] și pentru cei tratați cu tromboliza (agenți specifici și nespecifici fibrinei), dar nu pentru pacienții trimiși pentru

TABLE 21-5 Common Parenteral Anticoagulants and Doses in Patients Treated with Acute Coronary Syndrome (ACS)

PARENTERAL ANTICOAGULANT	INTRAVENOUS BOLUS	WHEN TO GIVE IN RELATION TO PCI	PROLONGATION OF THERAPY AFTER PCI	SPECIAL CONSIDERATIONS
UFH	70-100 U/kg 50-60 U/kg if IIb/IIIa	Before or at cath	Only if other indication (e.g., mechanical valve)	
Enoxaparin	0.5 mg/kg bolus for PCI	Before or at cath	1 mg/kg every 12 hr SC for 8 days or until discharge without PCI	Creatinine clearance <30 mL/ min—1 mg/kg every 24 hr SC
Fondaparinux		Before cath	2.5 mg intravenous bolus followed by subcutaneous dose of 2.5 mg once daily up to 8 days or until hospital discharge	Additional UFH (50 U/kg) for cath required
Bivalirudin	0.75 mg/kg	Before or at PCI	1.75 mg/kg/hr	Lower initial infusion rate (1.4 mg/ kg/hr) if GFR 30-59 mL/min) Contraindicated if GFR <30 mL/min and in dialysisdependent patients
Abciximab	0.25 mg/kg	At PCI for NSTE-ACS Possibly before PCI for STEMI	0.125 µg/kg/min up to 12 hr	
Eptifibatide	180 µg/kg	At PCI for NSTE-ACS Possibly before PCI for STEMI	2 µg/kg/min for at least 12 hr	Creatinine clearance <50 mL/ min—additional 180 µg/kg intravenous bolus then 1 µg/kg/ min infusion
Tirofiban	25 µg/kg	At PCI for NSTE-ACS Possibly before PCI for STEMI	0.15 µg/kg/min up to 18 hr	Creatinine clearance <60 mL/ min—0.075 µg/kg/min infusion after loading

GFR = Glomerular filtration rate; UFH = unfractionated heparin.

primar

PCI. Fondaparinux are cel mai înalt nivel de recomandare în ghidurile NSTEMI lansate recent de la ESC. [20] Niciunul dintre aceste studii nu a evidențiat vreo interacțiune între starea diabetului zaharat pentru eficacitate asupra rezultatelor clinice.

Bivalirudin

Bivalirudin este un inhibitor direct al trombinei și, spre deosebire de heparine, inhibă și trombina legată de cheag. Din cauza unui timp de înjumătățire plasmatică foarte scurt de 25 de minute și a unei eliminări renale preferențiale a metaboliților săi inactivi, acumularea în caz de insuficiență renală și, ulterior, riscul de sângerare este mai scăzut în comparație cu heparinele. Spre deosebire de HNF, bivalirudina nu este neutralizată de factorul plachetar 4, un mecanism care este responsabil pentru trombocitopenia indusă de heparină și, prin urmare, nu este asociat cu acest efect advers grav legat de medicament. Doza de bivalirudină depinde de greutate . Bivalirudina a fost investigată la pacienții cărora li se efectuează PCI electivă, precum și la pacienții cu SCA (NSTEMI și STEMI). [54 - 57] Bivalirudina cu utilizarea provizorie a inhibitorilor de HNF și GP IIb/IIIa a avut proprietăți anti-ischemice similare în comparație cu tratamentul standard cu inhibitori de GP IIb/IIIa plus HNF, dar cu risc de sângerare semnificativ mai mic. Pe termen lung, strategia cu bivalirudină a redus și ratele mortalității. [58] Cu toate acestea, bivalirudina a fost asociată cu un risc crescut de tromboză acută a stentului în faza incipientă a tratamentului după PCI primară. Deoarece T2DM este un predictor semnificativ al trombozei precoce a stentului, [59] se propune o durată mai mare de administrare a bivalirudinei după PCI (până la 4 ore) în cadrul SCA și mai ales la pacienții cu diabet zaharat.

REZUMAT

Pacienții cu diabet zaharat comparativ cu cei fără diabet care suferă de un eveniment SCA au un prognostic mai rău. În ciuda mai multor agenți terapeutici noi care au îmbunătățit treptat tratamentul SCA la pacienții cu diabet, pacienții cu diabet au încă un risc de mortalitate mai mare în comparație cu pacienții fără diabet. Sunt necesare mai multe cercetări pentru a identifica strategia antitrombotică optimă și durata terapiei. Pacienții cu diabet au același beneficiu relativ de la toate terapiile antitrombotice recomandate ca și pacienții fără diabet; dar când se ia în considerare rata ridicată a evenimentelor absolute, beneficiul absolut este considerabil mai mare, traducându-se într-un „număr necesar de tratat" mai mic pentru obținerea beneficiului. Prin urmare, ar trebui să se acorde mai multă atenție implementării terapiilor care s-au dovedit că reduc evenimentele clinice și mortalitatea la această populație cu risc ridicat.

Referințe

1. Norhammar A, Malmberg K, Rydén L și colab.: Subutilizarea tratamentului bazat pe dovezi explică parțial prognosticul nefavorabil la pacienții diabetici cu infarctul miocardic acut , *Eur Heart J* 24:838 – 844, 2003.
2. Hunter RW, Hers I: Expresia receptorului hibrid de insulină/IGF-1 pe trombocite umane: consecințe pentru efectul insulinei asupra funcției trombocitelor, *J Thromb Haemost* 7:2123 – 2130, 2009.
3. Baldi S, Natali A, Buzzigoli G și colab.: Efectul in vivo al insulinei asupra concentrațiilor de calciu intracelular : relație cu rezistența la insulină, *Metabolism* 45:1402 – 1407, 1996.
4. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E și colab.: Profilele funcției trombocitelor la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană la tratamentul combinat cu aspirină și clopidogrel, *Diabet* 54:2430 – 2435, 2005.
5. Davi G, Catalano I, Averna M, et al: Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabet mellitus, *N Engl J Med* 322:1769 – 1774, 1990.
6. Schneider DJ, Hardison RM, Lopes N și colab.: Asociere între creșterea expresiei p-selectinei trombocitelor și obezitate la pacienții cu diabet de tip 2: un substudiu BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), *Diabetes Care* 32:944 – 949, 2009.
7. Jennings LK: Mecanisme de activare a trombocitelor: necesitatea unor noi strategii de protecție împotriva aterotrombozei mediate de trombocite, *Thromb Haemost* 102:248 – 257, 2009.
8. Grupul operativ pentru managementul infarctului miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie (ESC), Steg PG, James SK și colab.: Ghidurile ESC pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții care prezintă supradenivelare de segment ST, *Eur Heart J* 33:2569 – 2619, 2012.
9. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Toracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, et al: Guidelines on myocardial revascularization, *Eur Heart J* 31:2501 – 201555.
10. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW: Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin, *Proc Natl Acad Sci USA* 72:3073 – 3076, 1975.
11. Cipollone F, Patrignani P, Greco A și colab.: Suprimarea diferențială a biosintezei tromboxanului prin indobufen și aspirină la pacienții cu angină instabilă, *Circulation* 96:1109 – 1116, 1997.
12. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S și colab.: Ghidurile ESC pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: Grupul de lucru pentru managementul sindroamelor coronariene acute (ACS) la pacienții care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie (ESC), *Eur J* :304993-2 : 2099 2011.
13. Grupul operativ pentru managementul infarctului miocardic acut cu denivelarea segmentului ST al Societății Europene de Cardiologie (ESC), Steg PG, James SK și colab.: ghiduri ESC pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienții care se prezintă cu supradenivelare a segmentului ST, *Eur Heart J* 33:2569 – 26129,.
14. studiilor antitrombotici : meta-analiză colaborativă a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat, *BMJ* 324:71 – 86, 2002.
15. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G și colab.: Eficacitatea biologică a aspirinei de două ori pe zi la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu boală coronariană, *Am Heart J* 164:600 – 606, 2012.
16. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, et al: Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 363:930 – 942, 2010.
17. Collet JP, Cuisset T, Rangé G și colab.: Monitorizarea la pat pentru ajustarea terapiei antiplachetare pentru stentarea coronariană, *N Engl J Med* 367:2100 – 2109, 2012.
18. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD și colab.: O comparație a dozelor de încărcare de prasugrel și clopidogrel asupra funcției trombocitelor: magnitudinea inhibării trombocitelor este legată de formarea metaboliților activi, *Am Heart J* 153:66 e9 – 16, 2007.
19. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al: Dozarea clopidogrelului pe baza genotipului CYP2C19 și efectul asupra reactivității trombocitelor la pacienții cu boală cardiovasculară stabilă, *JAMA* 306:2221 – 2228, 2011.
20. Albers GW, Amarenco P, Easton JD și colab.: Terapie antitrombotică și trombolitică pentru accidentul vascular cerebral ischemic: ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept (ediția a 8-a), *Chest* 133:630S – 669S, 2008.
21. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al: Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (extremități inferioare, renale, mezenterice și aorte abdominale): Rezumat executiv al unui raport de colaborare de la Asociația Americană pentru Chirurgie Vasculară/Societatea pentru Chirurgie Vasculară, Societatea de Medicină Intervențională și Societatea de Medicină Vasculară și Biologică, Radiologie intervențională și ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (comitet de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru gestionarea pacienților cu boală arterială periferică) aprobate de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Nursing Vascular; Consensul Transatlantic Inter-Societate; and Vascular Disease Foundation, *J Am Coll Cardiol* 47:1239 – 1312, 2006.
22. Comitetul de conducere CAPRIE: un studiu randomizat, orb, al clopidogrelului versus aspirină la pacienții cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE), *Lancet* 348:1329 – 1339, 1996.
23. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR și colab.: Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, *N Engl J Med* 345:494 – 502, 2001.
24. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, și colab.: Clopidogrel și aspirina versus aspirina singură pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice, *N Engl J Med* 354:1706 – 1717, 2006.
25. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B și colab.: Comparație randomizată a unei doze mari de întreținere de clopidogrel la pacienții cu diabet zaharat și boală coronariană: rezultate ale studiului Optimizing Antiplatelet Therapy In Diabetes Mellitus (OPTIMUS), *Circulation* 115:708 – 72017, .
26. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, și colab.: Prasugrel versus clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute, *N Engl J Med* 357:2001 – 2015, 2007.
27. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ și colab.: Beneficiu clinic mai mare al terapiei antiplachetare orale mai intensive cu prasugrel la pacienții cu diabet zaharat în studiul de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu prasugrel - Tromboliza în infarctul miocardic: 1621, *361* , 361 , 2008.
28. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K și colab.: Răspunsul la ticagrelor la cei care nu răspund la clopidogrel și cei care au răspuns și efectul terapiilor de comutare: studiul de răspuns, *Circulation* 121:1188 – 1199, 2010.
29. Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa cu tirofiban în angina instabilă și infarctul miocardic fără undă Q. Inhibarea receptorilor plachetar în managementul sindromului ischemic la pacienții limitați de semne și simptome instabile (PRISM-PLUS) Study Investigators, *N Engl J Med* 338:1488 – 1497, 1998.
30. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, și colab.: Ticagrelor vs. Clopidogrel la pacienții cu sindroame coronariene acute și diabet: un substudiu din studiul Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO), *Eur Heart J* 31:3006 – 3016, 2010.
31. . Roe MT, Armstrong PW, Fox KA și colab.: Prasugrel versus clopidogrel pentru sindroame coronariene acute fără revascularizare, *N Engl J Med* 367:1297 – 1309, 2012.
32. Utilizarea unui anticorp monoclonal îndreptat împotriva receptorului glicoproteină trombocitară IIb/IIIa în angioplastia coronariană cu risc ridicat. Investigația EPIC, *N Engl J Med* 330:956 – 961, 1994.
33. Studiu randomizat controlat cu placebo al abciximabului înainte și în timpul intervenției coronariene în angina instabilă refractară: studiul CAPTURE, *Lancet* 349:1429 – 1435, 1997.
34. EPILOG Investigatori: Blocarea receptorilor pentru glicoproteina trombocitară IIb/IIIa și heparină în doză mică în timpul revascularizării coronariene percutanate, *N Engl J Med* 336:1689 – 1696, 1997.
35. Adgey AA: O prezentare generală a rezultatelor studiilor clinice cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa, *Eur Heart J* (19 Suppl D):D10 – D21, 1998.
36. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ și colab: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a tuturor studiilor clinice randomizate majore, *Lancet* 359:189 – 198, 2002.
37. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM și colab.: Rezultatele la 1 an și implicațiile economice ale blocării glicoproteinei IIb/IIIa trombocitelor la pacienții supuși stentului coronarian: rezultate dintr-un studiu randomizat multicen tre. EPISTENT Investigators Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting, *Lancet* 354:2019 – 2024, 1999.
38. Studiu internațional, randomizat, controlat cu lamifiban (un inhibitor al glicoproteinei plachetare IIb/IIIa), heparină sau ambele în angina instabilă. Anchetatorii PARAGON. Antagonismul trombocitelor IIb/IIIa pentru reducerea evenimentelor de sindrom coronarian acut într-o rețea de organizație globală, *Circulation* 97:2386 – 2395, 1998.
39. Theroux P, Kouz S, Roy L și colab.: Antagonismul glicoproteinei IIb/IIIa a receptorului membranar plachetar în angina instabilă. Studiul canadian lamifiban, *Circulation* 94:899 – 905, 1996.
40. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, și colab: Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute fără elevație ST: beneficiu precoce numai în timpul tratamentului medical, cu protecție suplimentară în timpul intervenției coronariene percutanate, *Circulation* 100:2045 – 2048, 1999.
41. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B și colab.: Beneficiul abciximabului la pacienții cu angină instabilă refractară în raport cu nivelurile serice de troponina T. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators, *N Engl J Med* 340:1623 – 1629, 1999.

42. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B și colab: Concentrațiile de troponine pentru stratificarea pacienților cu sindroame coronariene acute în relație cu eficacitatea terapeutică a tirofibanului. Investigatorii studiului PRISM Inhibarea receptorilor de trombocite în managementul sindromului ischemic, *Lancet* 354:1757 – 1762, 1999.
43. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW și colab.: Predictori de rezultat la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Rezultatele unui studiu internațional pe 9461 de pacienți. Anchetatorii PURSUIT, *Circulație* 101:2557 – 2567, 2000.
44. Ronner E, Boersma E, Akkerhuis KM, et al: Pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a ST care suferă de intervenție coronariană percutanată beneficiază cel mai mult de intervenția precoce cu protecție cu un blocant al receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa, *Eur Heart J* 23:239 – 246, 2002.
45. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D și colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa reduc mortalitatea la pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST, *Circulation* 104:2767 – 2771, 2001.
46. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG și colab.: Optimizarea rezultatelor intervenționale percutanate pentru pacienții cu diabet zaharat: rezultate ale substudiului diabetic EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial), *Circulation* 100:2477 – 2484, 1999.
47. Boden G, Vaidyula VR, Homko C și colab.: Activitatea procoagulantă a factorului de țesut circulant și generarea de trombină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: efectele insulinei și glucozei, *J Clin Endocrinol Metab* 92:4352 – 4358, 2007.
48. Weitz JI: Heparine cu greutate moleculară mică, *N Engl J Med* 337:688 – 698, 1997.
49. Wallentin L: Heparine cu greutate moleculară mică: un instrument valoros în tratamentul sindroamelor coronariene acute, *Eur Heart J* 17:1470 – 1476, 1996.
50. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, și colab.: Enoxaparină intravenoasă sau heparină nefracționată în intervenția coronariană percutanată primară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare ST: studiul internațional randomizat deschis ATOLL, *Lancet* 378:693 – 703, 2011.
51. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, et al: Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 354:1464 – 1476, 2006.
52. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S și colab.: Efectele fondaparinuxului asupra mortalității și reinfarctului la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiul randomizat OASIS-6, *JAMA* 295:1519 – 1530, 2006.
53. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R și colab.: Efectele fondaparinux la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST care nu primesc tratament de reperfuzie, *Eur Heart J* 29:315 – 323, 2008.
54. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G și colab.: Bivalirudin în timpul PCI primar în infarctul miocardic acut, *N Engl J Med* 358:2218 – 2230, 2008.
55. Stone GW, White HD, Ohman EM și colab.: Bivalirudin la pacienții cu sindroame coronariene acute supuși intervenției coronariene percutanate: o analiză de subgrup din studiul Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY), *Lancet* 369:907 – 919, 2007.
56. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al: Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarct, *N Engl J Med* 365:1980 – 1989, 2011.
57. White HD, Chew DP, Hoekstra JW, și colab.: Siguranța și eficacitatea trecerii fie de la heparină nefracționată, fie de la enoxaparină la bivalirudină la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST gestionate cu o strategie invazivă: rezultate din triajul ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Card) Trial, *Strategie* J. 1741, 2008.
58. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G și colab.: Heparină plus un inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa versus monoterapie cu bivalirudină și stenturi cu eluție de paclitaxel versus stenturi bare-metal în infarctul miocardic acut (HORIZONS-AMI): rezultate finale pe 3 ani dintr-un tricentric multicentric, randomizat , *controlat37,72* : 2204, 2011.
59. Lagerqvist B, Carlsson J, Frobert O, et al: Tromboza stent în Suedia: un raport din registrul suedez de angiografie coronariană și angioplastie, *Circulation Cardiovascular interventions* 2:401 – 408, 2009.

22 Rolul strategiei primare invazive și al revascularizării la pacienții diabetici cu sindroame coronariene acute

Franz-Josef Neumann

DIABETUL MELLITUS CA FACTOR DE RISC MAJOR ÎN SIndroamele coronariene acute, 271
BENEFICIILE UNUI INVAZIV PRIMAR STRATEGIE, 272
Denivelarea segmentului ST miocardic infarct, 272
non - segment ST acută Sindroame coronariene, 272
MOMENTUL DE INTERVENȚIE, 273
Denivelarea segmentului ST miocardic infarct, 273
Sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST , 273
REEVASCULARIZAREA STRATEGIE, 275
Denivelarea segmentului ST miocardic infarct, 275
non - segment ST acută Sindroame coronariene, 275
ASPECTE PROCEDURALE ALE INTERVENȚIA CORONARĂ PERCUTANĂ ȘI CORONARIA ALTOAREA BYPASS ARTERIA, 276
Completitudine a revascularizare, 276
Revascularizare în etape pt Boala coronariană multivasală, 278
Intervenție coronariană percutanată cu stenturi cu eliberare de medicamente, 278
REZUMAT, 278
REFERINȚE, 279

La pacienții cu diabet zaharat, riscul de a dezvolta boli arteriale coronare este crescut de două ori până la patru ori în comparație cu pacienții fără diabet. [1,2] În plus, pacienții cu diabet zaharat au mai multe șanse de a prezenta sindroame coronariene acute (SCA) decât persoanele fără diabet zaharat. [2] În studiul contemporan INTERHEART, prezența diabetului a dublat riscul de infarct miocardic. [3] În mod similar, o mare parte a pacienților care prezintă SCA au diabet. În registrele mari de pacienți cu SCA - cum ar fi Euro Heart Survey on ACS, Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) și Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) - prevalența diabetului zaharat cunoscut a variat de la 3423% la 342%. [4-6] Mai mult decât atât, Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart a demonstrat că la pacienții cu SCA, un test oral de toleranță la glucoză dezvăluie o toleranță redusă la glucoză la 32% și diabet zaharat la 22% dintre pacienții fără diabet cunoscut anterior. [7] Astfel, se poate estima că mai mult de jumătate dintre pacienții care se prezintă cu SCA au fie toleranță redusă la glucoză, fie diabet zaharat.

DIABETUL MELLITUS ASA FACTOR DE RISC MAJOR ÎN SIndroamele coronariene acute

Pacienții diabetici sunt mai predispuși să prezinte simptome atipice și, atât în cazul infarctului miocardic cu supradenivelare, cât și fără supradenivelare, întârzierea de la debutul durerii până la prezentarea clinică este mai mare decât la pacienții fără diabet. [5,8,9] Mai mult, pacienții diabetici care prezintă SCA sunt mai în vârstă, mai des femei, mai des obezi și au mai multe comorbidități, în special hipertensiune arterială și insuficiență renală. [6,10,11] De asemenea, ei prezintă o boală arterială coronară mai complexă decât pacienții fără diabet. Într-o analiză a Euro Heart Survey privind intervenția coronariană percutanată (ICP), numărul de pacienți cu segmente nasale severe (> 70%) a fost semnificativ mai mare la pacienți.

cu diabet zaharat comparativ cu pacienții fără SCA. [11] A existat, de asemenea, o proporție mai mare de pacienți cu boală principală stângă și boală triplă a vasului, precum și mai multe leziuni de tip C la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu cei fără. [11]

Mai mult, în comparație cu pacienții cu SCA nediabetici, cei cu diabet au o mortalitate crescută pe termen scurt și pe termen lung. [6,9,11-16] În registrul Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS), diabetul a prezis independent mortalitatea la 2 ani (risc relativ 1,52, interval de încredere 95% [95% CI] 1,38-1,81, $P < 0,001$). Ulterior, GRACE a raportat odds ratios (OR) pentru decesul în spital la pacienții cu diabet zaharat versus fără diabet de 1,48 (95% IC 1,03-2,31) pentru - infarctul miocardian cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI), 1,14 (95% IC 0,85-1,52) pentru segmentul miocardic cu supradenivelare (ICEST 95% 0,85-1,52) și non-ST-IMST. 1,14 (95% CI 1,02-1,95) pentru angina instabilă. Rezultate similare au fost obținute într-o analiză comună a 62.036 de pacienți din 11 studii independente ACS din grupul de studiu Tromboliza în infarctul miocardic (TIMI). În această analiză, diabetul a fost asociat în mod semnificativ și independent cu mortalitatea la 30 de zile și la 1 an, atât în SCA NSTEMI, cât și în STEMI (raporturi de risc [95% CI] 1,65 [1,30-2,10] și 1,12 [1,08-1,38], respectiv). [13] Asocierea diabetului zaharat cu supraviețuirea slabă după SCA este mai puternică la femei decât la bărbați. [10]

Hiperglicemia la internare pentru SCA prezice, de asemenea, puternic mortalitatea independent de prezența sau absența diabetului zaharat. [17-20] Analize amănunțite ale studiului GRACE au sugerat că nivelurile de glucoză a jeun au fost predictori mai buni pentru supraviețuirea în spital și la 6 luni decât prezența sau absența diabetului. [17] Hiperglicemia la internare a fost considerată a fi o reflectare puternică a unui răspuns acut la stres. [7] Relația strânsă dintre metabolismul glucozei și rezultatul SCA este, de asemenea, reflectată de demonstrarea recentă a unei asocieri independente a hemoglobinei A1c (HbA1c) cu mortalitatea pe termen lung (3,3 ± 1,5 ani) după PCI în STEMI. [21]

Asocierea dintre toleranța afectată la glucoză și supraviețuirea după SCA este mai puțin clară. Întrucât un studiu anterior

a demonstrat o asociere între toleranța afectată la glucoză și supraviețuirea slabă, [22] o analiză mai recentă a Euro Heart Survey privind diabetul și inima nu a găsit nicio valoare predictivă independentă semnificativă a toleranței afectate la glucoză în ceea ce privește supraviețuirea. [23]

Pe lângă impactul său asupra mortalității, prezența diabetului crește și riscul de insuficiență cardiacă și renală
eșecul în timpul fazei spitalicești de aproximativ două ori la pacienții care prezintă SCA STEMI sau NSTEMI, așa cum a arătat studiul GRACE, [6] și riscul de complicații hemoragice cu aproximativ un sfert, așa cum a arătat studiul CRUSADE. [24] Riscul de infarct miocardic recurent și insuficiență cardiacă este, de asemenea, crescut în timpul urmăririi pe termen lung. [14, 25, 26] Mai mult, într-un registru danez mare, revascularizarea leziunii țintă după PCI pentru SCA a fost mai des necesară la pacienții cu diabet zaharat versus fără diabet (raportul de risc ajustat 1,55, IC 95% 1,14-2,11). [14] Chiar și mai important, o analiză din studiul Har monizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct (HORIZONS-AMI) a arătat că riscul de tromboză a stentului după plasarea unui stent cu eluare medicamentoasă în infarctul miocardic acut a fost triplat la pacienții cu diabet zaharat. [27] În studiul Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY), pacienții cu tromboză de stent au avut mai frecvent diabet zaharat care necesită insulină decât pacienții fără tromboză de stent, cu rezultate similare pentru stenturile cu eliberare de medicamente și stenturile metalice goale. [28]

BENEFICIILE UNEI STRATEGII INVAZIVĂ PRIMARĂ

Infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST

În infarctul miocardic acut, fibrinoliza, comparativ cu tratamentul conservator, reduce mortalitatea cu 18%, după cum arată o meta-analiză a studiilor randomizate în acest cadru. [29] În plus față de acest beneficiu, reperfuzia coronariană prin PCI primară reduce mortalitatea în spital cu încă 37%. [30] Mai mult, PCI în comparație cu fibrinoliza reduce riscul de reinfarct și accident vascular cerebral, în special de accident vascular cerebral hemoragic. [31] Beneficiul inițial a fost menținut în timpul unei urmăriri pe termen lung. [31]

Rolul specific al PCI primară în comparație cu fibrinoliza pentru infarctul miocardic în diabetul zaharat a fost abordat printr-o analiză comună a datelor individuale ale pacientului (N = 6315) din 19 studii care compară PCI primară cu fibrinoliza. [32] În comparație cu fibrinoliză, beneficiul PCI primar în ceea ce privește supraviețuirea la 30 de zile a fost numeric mai mare la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu cei fără (Fig. 22-1). [32] Cu toate acestea, nu a fost atinsă o valoare *P* semnificativă statistic pentru interacțiune (P_{int} = .24). RUP care compara PCI primară cu fibrinoliza în ceea ce privește decesul și infarctul miocardic recurent au fost similare la pacienții cu și fără diabet (OR [95% CI] 0,52 [0,35-0,77] și 0,51 [0,42-0,61], respectiv), în timp ce cele pentru accident vascular cerebral au fost [95,4% mai favorabile la pacienții cu diabet zaharat (IC 40] numeric) [0,16-0,99] și, respectiv, 0,58 [0,39-0,86]), dar fără a ajunge la o valoare *P de interacțiune semnificativă* . [32] Deoarece incidența decesului, a infarctului miocardic recurent și a accidentului vascular cerebral a fost mai mare la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu cei fără diabet, indiferent de modalitatea de tratament, rapoarte de risc similare au dus la reduceri mai mari ale riscului absolut. În rezumat, această meta-analiză demonstrează că PCI primară la pacienții cu diabet este cel puțin la fel de sigură și eficientă ca la pacienții fără diabet și poate chiar să confere un beneficiu absolut mai mare față de fibrinoliză decât la pacienții fără diabet. [32] Cu toate acestea,

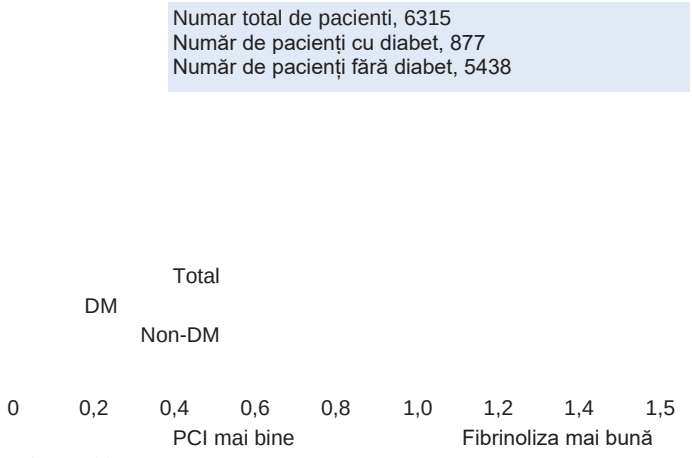


FIGURA 22-1 Cote ajustate și intervale de încredere de 95% pentru riscul de mortalitate la 30 de zile conform metodei de terapie de reperfuzie la pacienții cu și fără diabet. Rezultatele unei analize cumulate a datelor individuale ale pacientului (N = 6315) din 19 studii. [32] DM = Diabet zaharat. *(Modificat din Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al: Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarct in diabetes mellitus: results from the primary coronary angioplasty vs thrombolysis-2 trial,* Arch Intern Med *167:1353 10357)*

mortalitatea crescută asociată cu diabetul a rămas. [32] Acest lucru poate fi atribuit diferențelor dintre caracteristicile inițiale ale pacientului, dar posibil și reperfuziei microvasculare mai puțin eficiente. Analizele studiului privind eficacitatea miocardică îmbunătățită și îndepărtarea prin aspirație a resturilor eliberate (EMERALD) au sugerat afectarea reperfuziei microvasculare, în ciuda permeabilității vaselor similare la pacienții cu diabet zaharat versus fără diabet. [33] Acest lucru a fost evidențiat de rezoluția ST semnificativ inferioară și de o proporție semnificativ mai mică de pacienți care au obținut un grad de blush miocardic de 2 sau 3 printre subgrupul de pacienți cu diabet zaharat. [33]

Sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST

Pentru pacienții cu risc înalt până la mediu cu SCA NSTEMI, ghidurile actuale recomandă o strategie invazivă care implică angiografia coronariană și revascularizare, indiferent de succesul primar al tratamentului medical. [34] , [35] Această recomandare este susținută de o serie de studii. O meta-analiză publicată în 2005 a concluzionat că strategia invazivă, deși a crescut riscul de deces în spital și de infarct miocardic (risc precoce), a redus semnificativ decesul și infarctul miocardic cu 18% (95% CI 2%-42%) pe întreaga perioadă de urmărire, variind de la 6 luni la 2 ani în diferite studii. [36] Cu toate acestea, unele dintre studiile incluse în această meta-analiză nu au fost contemporane din cauza utilizării marginale a stenturilor și a utilizării la nivel scăzut a terapiei antiplachetare. Cu toate acestea, o meta-analiză mai recentă a opt studii randomizate controlate cu strategii de management contemporane a demonstrat că strategia invazivă în comparație cu strategia conservatoare a redus semnificativ combinația de deces, infarct miocardic și reinterne din cauza SCA la 1 an. [37] Beneficiile pe termen lung ale strategiei invazive de peste 5 ani au fost abordate de colaborarea FIR, care a efectuat o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului din trei studii majore: Fragmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității bolii coronariene (FRISC II), Tratamentul invaziv versus conservator în sindroamele coronariene instabile (ICTUS) și randomizat.

studiul unei strategii de tratament conservatoare versus o - strategie de tratament intervențional la pacienții cu angină instabilă (RITA 3). [38] Ei au constatat o reducere semnificativă a incidenței de 5 ani a decesului cardiovascular și a infarctului miocardic (raportul de risc [95% CI] 0,81 [0,71-0,93], *P* = 0,02), care a inclus o reducere semnificativă a incidenței infarctului miocardic (hazard ratio [95% CI] 0,6,5-0,70) [*90,0,5-0,70*] și o tendință spre scăderea deceselor cardiovasculare (hazard ratio [95% CI] 0,83 [0,68-0,01], *P* = 0,068). [38] De asemenea, colaborarea FIR a stratificat cohorta lor de meta-analiză în funcție de amploarea riscului cardiovascular inițial în trei grupuri cu risc scăzut, intermediar și ridicat. După cum se arată în Figura 22-2 , beneficiul strategiei invazive de rutină față de strategia conservatoare a crescut substanțial odată cu creșterea riscului, cu un beneficiu doar minor la pacienții cu risc scăzut, dar o - reducere substanțială, de peste 10%, a incidenței decesului și a infarctului miocardic la 5 ani la pacienții cu risc ridicat. [38] Dintre variabilele incluse în această stratificare a riscului , diabetul a fost cel mai puternic predictor multivariabil al riscului, cu un hazard ratio de 2,06 (95% CI 1,75-2,41). [38]

Extinderea acestor constatări prin abordarea în mod specific a rolului diabetului zaharat, a fost efectuată o meta-analiză în colaborare a nouă studii randomizate cuprinzând 9904 pacienți cu SCA fără supradenivelare a ST, dintre care 1798 (18,1%) aveau diabet. [39] În această meta-analiză, o strategie invazivă a fost asociată cu o reducere relativă comparabilă a decesului, infarctului miocardic sau rehospitalizării din cauza SCA la pacienții cu sau fără diabet (interacțiunea P = 0,83) (Fig. 22-3). [39] La pacienții diabetici, meta-analiza a evidențiat o reducere semnificativă a incidenței de 1 an a infarctului miocardic non-fatal de către invaziv în comparație cu strategia conservatoare (risc relativ [95% CI] 0,71 [0,55-0,92]) și a rehospitalizării (risc relativ [95% CI] 0.92-75 [.95% CI] 0,71 [0,55-0,92]). [39] Eficacitatea strategiei invazive în reducerea infarctului miocardic recidivant nonfatal și a reinternărilor pentru SCA pare să fie chiar mai mare la pacienții diabetici decât la pacienții nediabetici. Luate împreună, rezultatele acestei meta-analize și rezultatele colaborării FIR sugerează că pacienții diabetici reprezintă un subgrup de pacienți cu SCA NSTEMI care beneficiază în mod deosebit de o strategie invazivă.

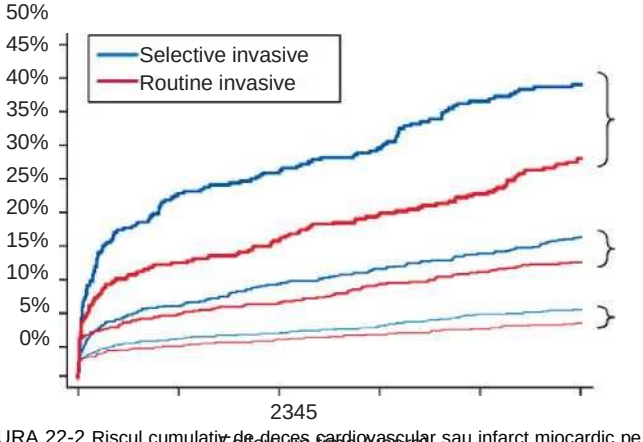


FIGURA 22-2 Riscul cumulativ de deces cardiovascular sau infarct miocardic pe grupe de risc în analiza grupată a pacienților cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST din FRISC, RITA 3 și ICTUS. [38] *(Modificat din Fox KA, Clayton TC, Damman P și colab.: Rezultatul pe termen lung al unei strategii invazive de rutină versus selective la pacienții cu sindrom coronarian acut fără* supradenivelare *a segmentului ST: o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului,* J Am Coll Cardiol *55:2435-2445, 2010.)*

MOMENTUL DE INTERVENȚIE

Infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST

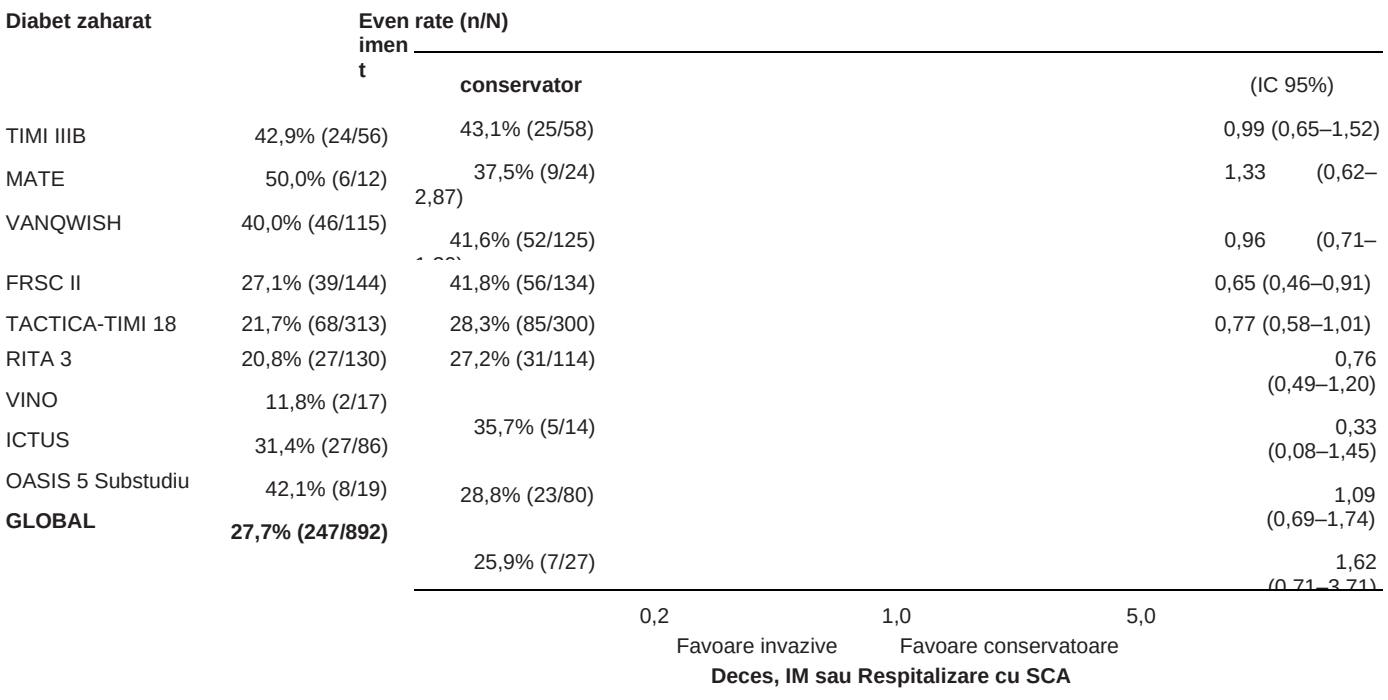
Pentru reducerea la minimum a necrozei miocardice, terapia de reperfuzie în infarctul miocardic acut trebuie instituită cât mai curând posibil. Trei studii independente au indicat că o întârziere de până la aproximativ 2 ore pentru PCI în comparație cu fibrinoliza imediată menține beneficiul de supraviețuire al PCI față de fibrinoliză. [30,40,41] Trebuie reținut, totuși, că cel mai mare beneficiu al PCI față de terapia fibrinolitică a fost obținut atunci când întârzierea PCI a fost mai mică de o oră. [30] Deși fibrinoliza este mai eficientă în primele 1 până la 3 ore după debutul simptomelor decât după întârzieri mai mari, [42,43] beneficiul PCI în comparație cu fibrinoliza este în mare măsură independent de timpul de la debutul simptomelor până la intervenție, așa cum arată meta-analiză a studiilor anterioare. [30] Mai recent, studiul Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarct (STREAM) s-a adresat în mod specific pacienților cu STEMI care s-au prezentat în decurs de 3 ore de la debutul simptomelor și care nu au putut fi supuși ICP primar în decurs de 1 oră. [44] Acest studiu nu a arătat niciun avantaj al fibrinolizei urmate de angiografie sistematică față de PCI primară, dar a fost raportat un risc mai mare de accident vascular cerebral cu fibrinoliză. [44] Constatările STREAM sunt în concordanță cu studiile anterioare care nu arătau niciun beneficiu al administrării în amonte a fibrinolizei [45] și/sau abciximab [46] pentru facilitarea PCI ulterioară.

În ceea ce privește calendarul PCI primar în STEMI, nu există date care să sugereze că pacienții cu diabet zaharat trebuie tratați diferit față de pacienții nediabetici.

Sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST

Există un consens general că, printre pacienții cu SCA NSTEMI, cei cu angină refractară, insuficiență cardiacă severă, aritmie ventriculară care pune viața în pericol sau instabilitate hemodinamică pot avea un infarct miocardic mare în evoluție și ar trebui să fie supuși imediat la angiografie coronariană și intervenție. [34,35]

Cu toate acestea, la majoritatea pacienților care prezintă SCA NSTEMI, momentul intervenției este mai puțin critic. Cu toate acestea, intervenția nu trebuie amânată în mod intenționat pentru stabilizare și pretratament antitrombotic (strategia de răcire). [47,48] O astfel de întârziere nu prezintă niciun beneficiu și, în mod specific, nu reduce riscul de infarct miocardic peri-intervențional. [47] O meta-analiză recentă a rezumat rezultatele a patru studii privind momentul intervenției în NSTEMI ACS: Timing of Inter vention in Patients with Acute Coronary Syndromes (TIMACS), Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndrome Randomized for an Immediate or Delayed Intervention (ABOARD), Intervention Early or Unearginar Introponible (ELISA), Intervention Early or Une-Trateen (ELISA) Stentarea cu răcire a regimului antitrombotic (ISAR-COOL). [49] În această meta-analiză, timpul median de la internare sau randomizare până la angiografia coronariană a variat de la 1,2 la 14 ore la începutul grupului și de la 21 la 86 de ore în grupul cu întârziere. [49] Abordarea precoce invazivă a redus semnificativ durata spitalizării cu 28% (95% CI 22%-35%, *P* < 0,001) și, de asemenea, a redus incidența ischemiei recurente (risc relativ [95% CI] 0,57 [0,44-0,74]). [49] De asemenea, a existat o tendință de favorizare a abordării invazive timpurii către un risc mai mic de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral (risc relativ [95% CI] 0,91 [0,82-0,01]) și un risc mai scăzut de sângerare majoră (risc relativ [95% CI] 0,78 [0,57]-1). [49]



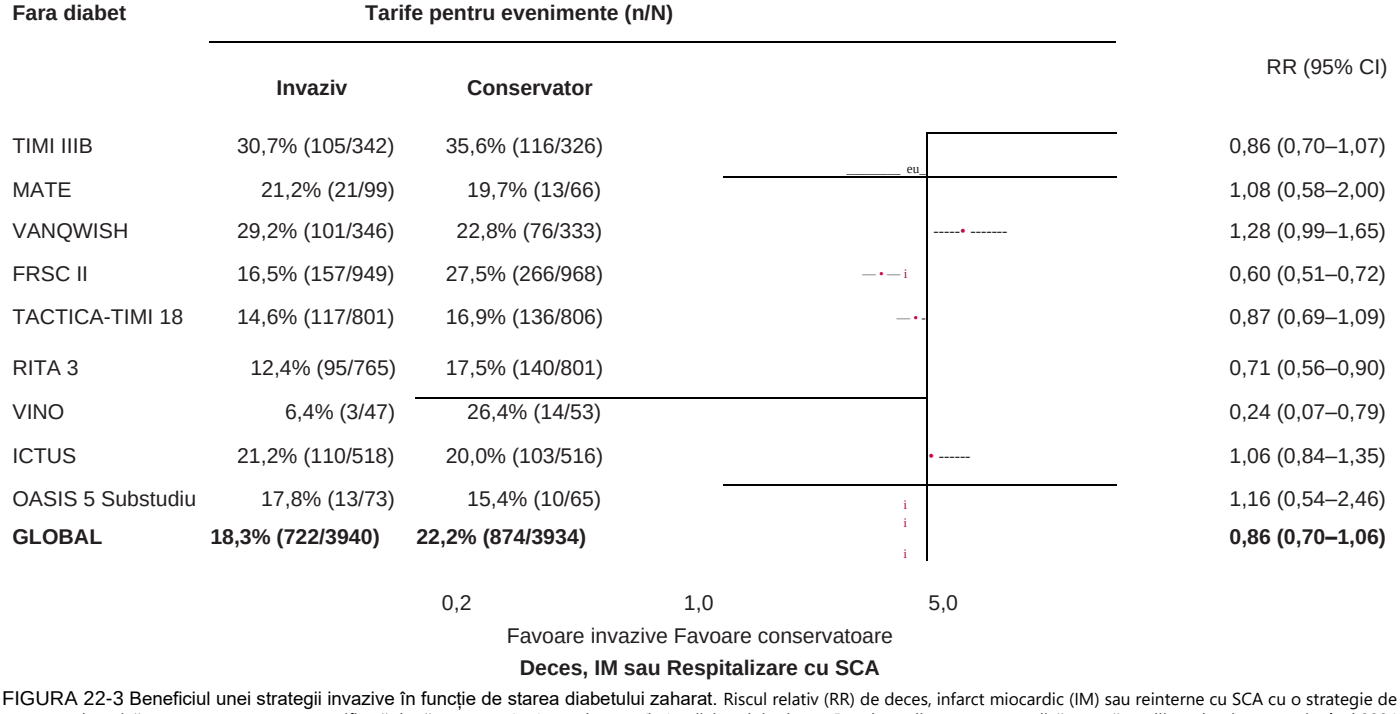


FIGURA 22-3 Beneficiul unei strategii invazive în funcție de starea diabetului zaharat. Riscul relativ (RR) de deces, infarct miocardic (IM) sau reinterne cu SCA cu o strategie de tratament invazivă versus conservatoare stratificată după prezența *(sus)* sau absența *(jos)* a diabetului zaharat. Rezultate dintr-o meta-analiză a nouă studii randomizate cuprinzând 9904 pacienți cu SCA fără supradenivelare a segmentului ST. [39] Numărul de pacienți în numitori îi reflectă pe cei cu constatare pentru obiectivul compozit. *(Modificat din O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al: O strategie invazivă sau conservatoare la pacienții cu diabet zaharat și sindroame coronariene acute fără* supradenivelare *a segmentului ST: o meta-analiză colaborativă a studiilor randomizate,* J Am Coll Cardiol *60:106-111, 2012).*

O perspectivă mai detaliată a fost obținută din studiul TIMACS, care a fost cel mai mare studiu care a abordat momentul intervenției în SCA NSTEMI. [50] În TIMACS, cohorta a fost stratificată în subseturi cu risc scăzut și cu risc ridicat, conform unui scor de risc GRACE peste [140.50] Scorul de risc GRACE, derivat din studiul GRACE, este un scor pentru a prezice mortalitatea în SCA; cuprinde o serie de variabile clinice, inclusiv, printre altele, vârsta, modificările electrocardiografice și enzimele cardiace. La pacienții cu risc ridicat, TIMACS a constatat o reducere semnificativă cu 38% a decesului, infarctului miocardic sau accidentului vascular cerebral la 6 luni cu intervenție timpurie (< 24 de ore), comparativ cu intervenția întârziată (> 36 de ore), în timp ce în subseturile cu risc scăzut momentul nu a contat (Fig. 22-4). [50] Pe baza acestor constatări, se recomandă ca pacienții cu trăsături cu risc ridicat în general să fie supuși angiografiei coronariene în decurs de 24 de ore de la internare pentru un SCA NSTEMI (Fig. 22-5). [35] În mod specific, aceasta se referă la pacienții cu diabet zaharat și alte caracteristici cu risc ridicat, chiar dacă lipsesc studiile dedicate care abordează momentul intervenției în acest subset.

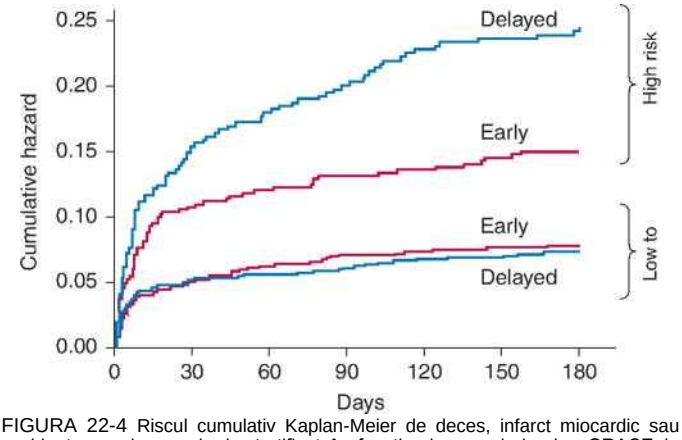


FIGURA 22-4 Riscul cumulativ Kaplan-Meier de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, stratificat în funcție de scorul de risc GRACE la momentul inițial la pacienții supuși intervenției precoce versus întârziate în studiul TIMACS. [50] Pacienții care au avut un scor de risc GRACE mai mare de 140 (risc ridicat) au beneficiat mai mult de intervenția timpurie decât pacienții cu un scor de 140 sau mai mic (risc scăzut până la intermediar). *(Modificat din Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al: Early versus delayed invazive intervention in acute coronary syndromes,* N Engl J Med *360:2165-2175, 2009.)*

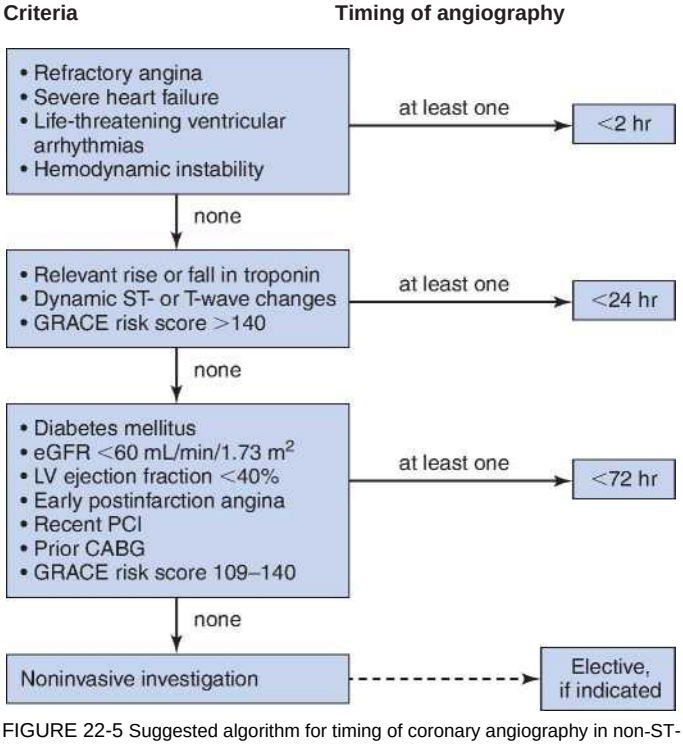


FIGURE 22-5 Suggested algorithm for timing of coronary angiography in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. CABG = coronary artery bypass grafting; eGRF = estimated glomerular filtration rate; LV = left ventricular. *(Modified from Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society Of Cardiology (ESC),* Eur Heart J *32:2999-3054, 2011.)*

Deoarece riscul de nefropatie indusă de contrast este crescut la pacienții cu diabet (OR [95% CI] 1,73 [1,48 2,02]), [51] un pretratament adecvat este obligatoriu în special la pacienții cu diabet zaharat și cu insuficiență renală înainte de a fi supuși angiografiei coronariene. [52] De obicei, acest lucru se poate realiza prin perfuzie intravenoasă de soluție salină izotonică timp de 12 ore înainte și 24 de ore după intervenție. [53–56] În plus, substanța de contrast izo-osmolar reduce riscul de nefropatie indusă de contrast în comparație cu mediul cu osmolar scăzut.

mediu. [57] La pacienții cu scădere severă a ratei de filtrare glomerulară (< 30 ml/min/1,73 m ^{2}), se poate lua în considerare hemofiltrarea profilactică înainte de PCI urmată de hemofiltrare timp de 24 de ore după procedură. [58] Pretratamentul pentru prevenirea nefropatiei induse de contrast nu ar trebui să întârzie în mod nejustificat intervenția coronariană pentru NSTEMI SCA la pacienții diabetici cu insuficiență renală. Acești pacienți au un risc net crescut de evenimente coronariene de peste două ori în comparație cu pacienții cu diabet zaharat cu funcție renală normală. [59]

Angiografia coronariană întârziată nu este necesară în cazul utilizării metforminei. [34] În studiile clinice contemporane [60] și studii de cohortă [61] dintre pacienții cu diabet, temuta acidoză lactică a fost extrem de rară (cinci sau mai puține cazuri la 100.000 de pacienți-ani), iar incidența sa nu a diferit între pacienții tratați cu metformină și cei tratați cu alte medicamente antidiabetice orale. Cele mai recente ghiduri ESC recomandă ca funcția renală să fie monitorizată cu atenție după angiografia coronariană/ICP la toți pacienții tratați cu metformină. În plus, dacă funcția renală se deteriorează la pacienții tratați cu metformină supuși angiografiei coronariene/ICP, se recomandă întreruperea tratamentului timp de 48 de ore sau până când funcția renală a revenit la nivelul inițial. [62]

STRATEGIA DE REVASCULARIZARE

Infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST

STEMI acut este o indicație de prognostic stabilită pentru ICP. Comparativ cu PCI, bypass-ul coronarian (CABG) întârzie reperfuzia și este asociat cu un risc perioperator ridicat. [63, 64] Cu toate acestea, CABG poate fi indicată ca strategie de reperfuzie primară pentru anatomia coronariană complexă, în special atunci când leziunea vinovată nu poate fi identificată cu certitudine. De asemenea, CABG poate fi necesar ca tratament pentru PCI eșuat sau ca parte a reparației complicațiilor mecanice după infarct. În studiul Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI-2), 5,3% dintre pacienți au fost supuși CABG ca strategie de reperfuzie primară și 6,1% ca intervenție secundară. [65] Mai recent, în Studiul Aspirația cu tromb în timpul intervenției coronariene percutanate în infarctul miocardic acut (TAPAS), procentele corespunzătoare pentru CABG au fost substanțial mai mici, 0,65% și, respectiv, 4,86%. [66] Din cauza bolii coronariene mai complexe, pacienții diabetici din PAMI-2 au fost mai susceptibili de a fi supuși unei intervenții chirurgicale cardiace în spital după STEMI decât pacienții fără diabet (OR [95% CI] 1,96 [1,21-3,10]). În PAMI-2, supraviețuirea timpurie și târzie fără reinfarct ajustată pentru factorii de risc inițial au fost similare la pacienții supuși față de pacienții care nu au fost supuși unei intervenții chirurgicale cardiace în spital. [65] Cu toate acestea, complicațiile precoce, cum ar fi sângerarea și ischemia recurentă, au fost frecvente la pacienții operați. [65] TAPAS a dat rezultate similare: în ciuda unei incidențe mai mari a complicațiilor chirurgicale, managementul chirurgical în timpul fazei acute și subacute a fost asociat cu o supraviețuire excelentă la 30 de zile și la 1 an. [66]

Sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST

În SCA NSTEMI, revascularizarea prin CABG prezintă un risc substanțial crescut, [67, 68] mai ales dacă proteinele marker miocardic sunt crescute. [69] Tratamentul leziunii vinovate în NSTEMI este, prin urmare, considerat în general domeniul PCI.

lipsesc studii dedicate care să abordeze strategia optimă de revascularizare în SCA NSTEMI. Astfel, deciziile de tratament trebuie să se bazeze pe considerații individuale, ținând cont de localizarea leziunii vinovate și de cantitatea de miocard periclitat în aval, leziunile ischemice care au apărut deja, amploarea bolii coronariene în afara leziunii vinovate și riscurile specifice ale PCI și CABG în acest cadru. În funcție de leziunea vinovată și de amploarea ischemiei miocardice, strategia de tratament trebuie să urmeze aceleași principii ca și în STEMI. La majoritatea pacienților, totuși, criteriile derivate din studiile în angina pectorală stabilă pot ghida alegerea modalității de revascularizare, așa cum este recomandat de ghidurile contemporane. [34,35]

În timp ce boala unui singur vas poate fi tratată în siguranță și eficient cu PCI, [34] luarea deciziilor este mai complexă în boala multivasală. Descoperirile recent publicate ale studiului Evaluarea viitoare a revascularizării la pacienții cu diabet zaharat: managementul optim al bolii multivasale (FREEDOM) au comparat rezultatul pe 5 ani al CABG cu cel al PCI la pacienții diabetici sub terapie medicală optimă. [70] Studiul a înrolat 1900 de pacienți, dintre care 31% au prezentat un SCA recent. Rezultatul principal , incidența compozită de 5 ani a decesului din orice cauză, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral nefatal, a apărut mai frecvent în grupul PCI (P = 0,05) cu rate de 26,6% după PCI și 18,7% după CABG (Fig. 22-6). [70] A existat un beneficiu substanțial de supraviețuire la 5 ani al CABG (10,9% față de 16,3%; *P* = 0,049), iar incidența la 5 ani a infarctului miocardic a fost, de asemenea, mai mică după CABG decât după PCI (6,0% față de 13,9%; *P* < 0,01) (vezi fig . [70] Beneficiul CABG a fost similar în boala cu două și trei vase (Fig. 22-7). [70] Autorii au cuantificat, de asemenea, amploarea și complexitatea bolii coronariene prin scorul Synergy Between Per Cutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX), care ține cont de numărul de leziuni, localizarea acestora și caracteristicile angiografice asociate cu un rezultat slab. A fost efectuată o analiză de subgrup în funcție de scorurile SYNTAX scăzute (< 22), intermediare (23 până la 32) și ridicate (> 33). Aceste praguri au fost derivate din studiul SYNTAX publicat anterior. [71] În intervalul scăzut de scoruri SYNTAX, raportul de risc care compară CABG cu PCI a fost aproape de unitate și nesemnificativ statistic, în timp ce la scorurile SYNTAX de 23 și mai sus, a fost găsit un beneficiu substanțial și semnificativ statistic al CABG (vezi Fig. 22-7). [70] Aceste constatări sunt, totuși, dificil de interpretat, deoarece valoarea *P* pentru interacțiune nu a atins o semnificație statistică (P_{int} = .485). [70]

Dovezi suplimentare sunt prezentate de studiul SYNTAX, care a comparat CABG cu PCI cu stentul cu eluție de paclitaxel la pacienții cu boală cu trei vase sau boală a arterei coronare principale stângi cu sau fără stenoze ale arterei coronare distale. În SYNTAX, 1800 de pacienți au fost supuși randomizării ; 28% au prezentat angină instabilă. [71] Rezultatele din subgrupul diabetic, care cuprinde 453 de pacienți randomizati, au fost publicate recent. [72] În rândul pacienților diabetici, incidența pe 5 ani a obiectivului primar, compusul deces din toate cauzele, infarct miocardic, accident vascular cerebral și revascularizare repetată, a fost semnificativ mai mică după CABG decât după PCI (29,0% față de 46,5%; *P* < 0,001), care a fost în mare parte determinată de o diferență semnificativă de revascularizare (16,4 față de diferența semnificativă de revascularizare). 35,3%; *P* < 0,001). [72] În concordanță cu FREEDOM, a existat, de asemenea, o tendință către o supraviețuire mai bună după CABG comparativ cu PCI (mortalitate 12,9% față de 19,5%; *P* = 0,065), care a inclus o diferență semnificativă în

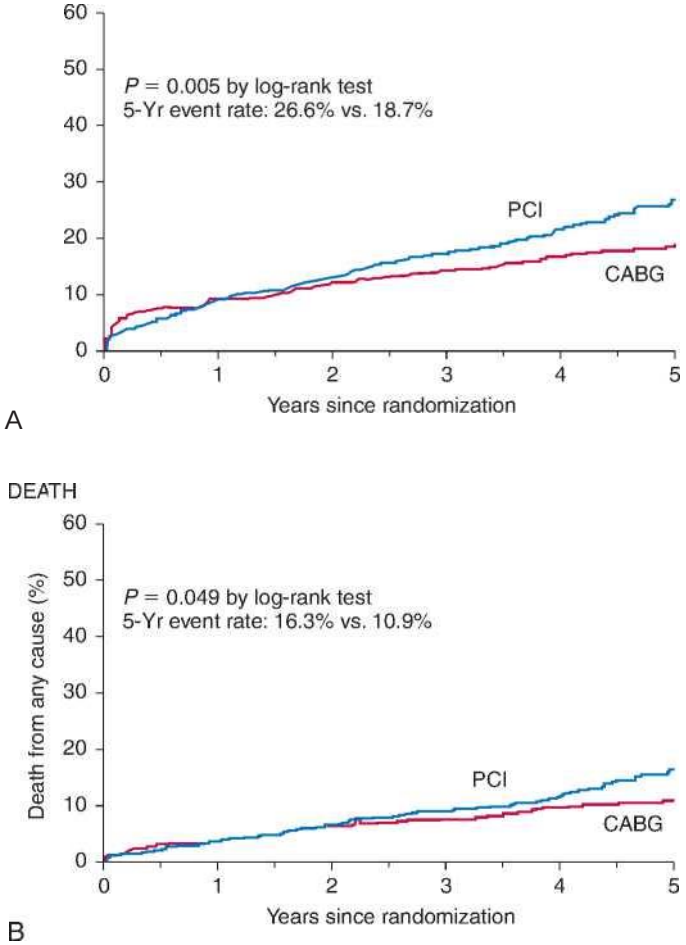


FIGURE 22-6 Kaplan-Meier estimates of the composite primary outcome and death in the FREEDOM trial comparing PCI with CABG in diabetic patients with coronary multivessel disease.[70] Shown are rates of the composite primary outcome of death, myocardial infarction, or stroke (A) and death from any cause (B) truncated at 5 years after randomization. The *P* value was calculated by means of the log-rank test on the basis of all available follow-up data. *(Modified from Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al: Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes,* N Engl J Med *367:2375-2384, 2012.)*

incidența morții cardiace (6,5% față de 12,7%; *P* = 0,034). [72] Diferența de supraviețuire dintre CABG și PCI a fost în mare parte rezultatul unei mortalități cardiace ridicate la pacienții tratați cu insulină supuși PCI. La scoruri SYNTAX scăzute, incidența de 5 ani a decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral a fost similară după CABG sau PCI; totuși, nevoia de revascularizare repetată a rămas mai mare după PCI decât după CABG chiar și la scoruri SYNTAX scăzute (Fig. 22-8). [72]

Deși analizele de subgrup pentru pacienții cu SCA de la FREEDOM sau SYNTAX nu au fost încă raportate, datele disponibile pe 5 ani sugerează cu tărie că la pacienții diabetici care prezintă SCA, CABG este tratamentul de elecție pentru boala coronariană complexă multivasală. [62] În cazuri mai puțin complexe, poate fi luată în considerare și PCI.

ASPECTE PROCEDURALE ALE PERCUTANEI INTERVENȚIA CORONARĂ ȘI CORONARĂ ALTOAREA BYPASS ARTERIA

Completitudinea revascularizării

Mai multe studii independente au demonstrat că este incompletă în comparație cu revascularizarea completă

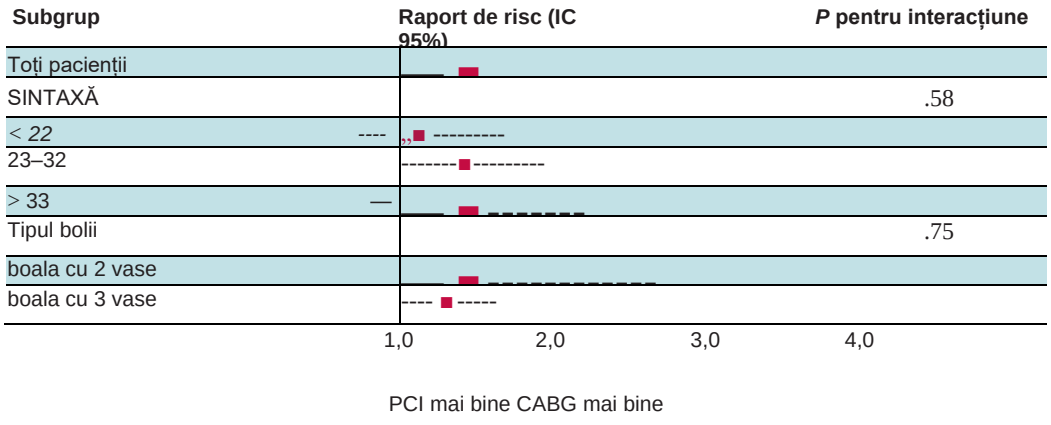


FIGURA 22-7 Rezultat primar compus, conform subgrupului studiului FREEDOM care compară PCI cu CABG la pacienții diabetici cu boală coronariană multivasală. [70] Analizele de subgrup au fost efectuate cu ajutorul regresiei Cox a riscurilor proporționale. Sunt prezentate ratele compozite ale evenimentelor pe cinci ani pentru deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral. *(Modificat din Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al: Strategies for multivessel revascularization in patients with diabet,* N Engl J Med *367:2375-2384, 2012.)*

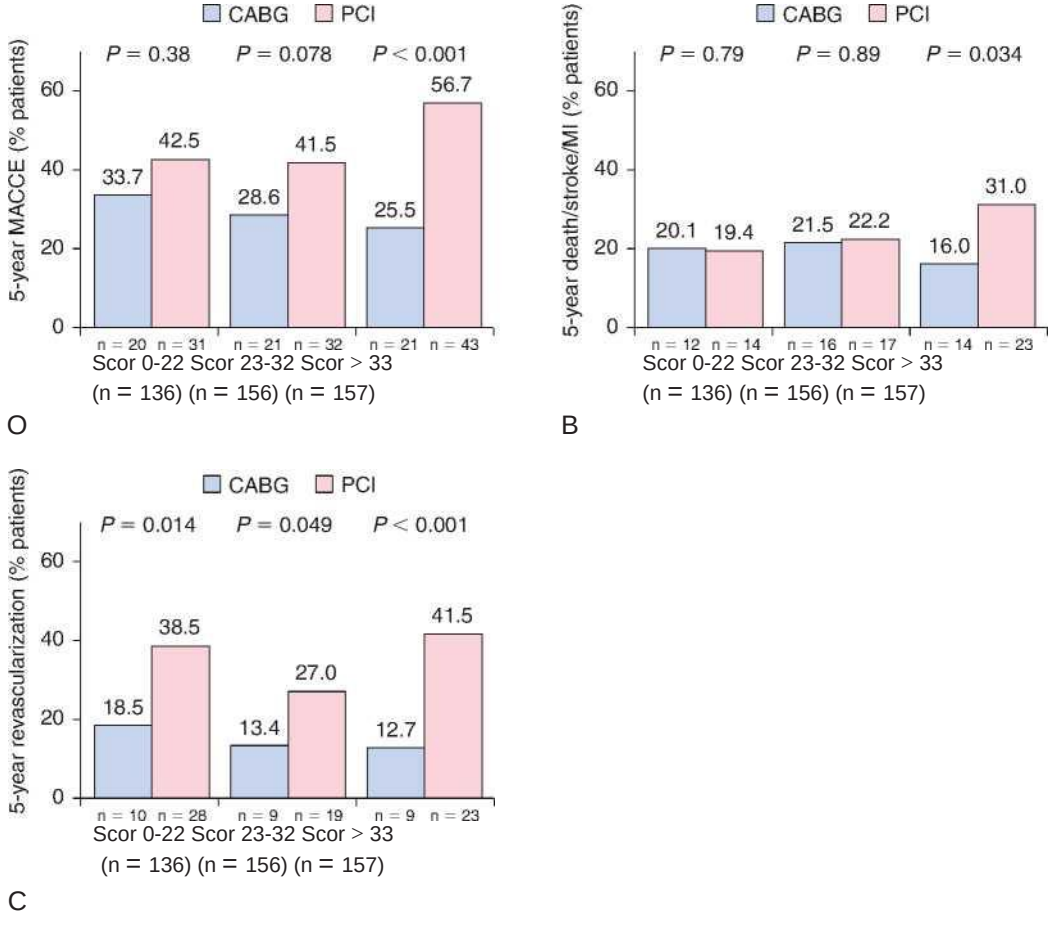


FIGURA 22-8 Rezultate pe cinci ani pentru pacienții diabetici și pacienții nediabetici în funcție de complexitatea leziunii anatomice, măsurate prin scorul SYNTAX. Rezultatele studiului SYNTAX care au comparat CABG cu PCI la pacienții cu boală a trei vase sau boală a arterei coronare principale stângi cu sau fără stenoză a arterei coronare distale. Sunt prezentate ratele de evenimente binare ale (A) evenimentelor adverse majore cardiace sau cerebrovasculare (MACCE); (B) obiectivul final compozit al decesului de orice cauză, al accidentului vascular cerebral și al infarctului miocardic; și (C) revascularizare repetată la pacienții diabetici. Ratele sunt separate în funcție de tertilele scorului SYNTAX, indicând complexitatea leziunii anatomice scăzută (0 la 22), intermediară (23 la 32) și ridicată (> 33). CABG, bare albastre; PCI, bare roz. *(Modificat din Kappetein AP, Head SJ, Morice MC și colab. Tratamentul bolii coronariene complexe la pacienții cu diabet zaharat: rezultate de 5 ani care compară rezultatele operației de bypass și intervenția coronariană percutanată în studiul de sintaxă,* Eur J Cardiothorac Surg *43:1006-1013, 2013).*

este asociat cu supraviețuirea inferioară, ambele după PCI [73] iar după CABG. [74] , [75] Într-o subanaliză recentă a studiului SYNTAX, caracterul incomplet al revascularizării după PCI a fost cuantificat de scorul SYNTAX rezidual - scorul SYNTAX calculat după PCI. O SINTAXĂ reziduală progresiv mai mare scorul sa dovedit a fi asociat cu o mortalitate crescută la 5 ani. Pacienții cu revascularizare completă (și, prin urmare, scoruri reziduale scăzute SYNTAX) au avut o mortalitate la 5 ani de 8,5%, în timp ce la cei cu un scor rezidual SYNTAX peste 8, mortalitatea la 5 ani a crescut la 35,3% (P < 0,01). Aceste

rezultatele au fost consecvente în diferite subgrupuri, inclusiv pacienți cu diabet.

Adresându-se în mod specific pacienților cu diabet, o analiză din studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) a arătat că pacienții diabetici cu revascularizare mai puțin completă au avut mai multe evenimente cardiovasculare pe termen lung decât cei cu - revascularizare mai completă, indiferent dacă au fost tratați cu PCI sau CABG. [76] Anterior, Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) a sugerat și relevanța revascularizării complete la pacienții cu diabet. În BARI, revascularizarea mai completă a pacienților diabetici prin CABG, în special atunci când a fost utilizată o conductă arterială pentru LAD, în comparație cu angioplastia cu balon simplu [77] a fost considerată a fi o cauză majoră a beneficiului de supraviețuire al CABG observat în acest studiu (vezi și Capitolul 18). [78]

Revascularizare în etape pentru boala coronariană multivasală

Având în vedere importanța revascularizării complete, există o dezbatere continuă cu privire la faptul dacă aceasta trebuie realizată în timpul aceleiași proceduri ca și pentru leziunea vinovată (abordare într-o singură etapă) sau dacă o metodă superioară este o procedură în etape care implică tratamentul inițial al leziunii vinovate și tratamentul ulterior al celorlalte leziuni după stabilizare ulterioară. Lipsesc în prezent studii randomizate dedicate, alimentate în mod adecvat, care compară abordarea într-un singur pas cu abordarea în etape. O analiză retrospectivă relevantă în acest sens se bazează pe studiul HORIZONS-AMI. [79] Într-un design factorial, acest studiu a comparat în primul rând bivalirudina versus heparină plus un inhibitor [de] glicoproteină (GP) IIB/IIIa 79 și stenturi cu eluție de paclitaxel față de stenturi metalice goale [80] la pacienții supuși ICP pentru STEMI. În acest studiu, 668 de pacienți au suferit PCI de leziuni vinovate și nonculprit pentru boala multivasală. [81] PCI în etape a fost asociat cu o mortalitate semnificativ mai mică la 1 an decât PCI într-o singură etapă (9,2% față de 3,2%; $P < 0,001$). [81] Chiar și după ajustarea diferențelor dintre caracteristicile inițiale, diferența de mortalitate pentru toate cauzele care favorizează PCI în etape față de PCI într-o singură etapă a rămas semnificativă statistic la 30 de zile și la 1 an. [81] Această analiză nu a abordat rolul diabetului zaharat, în mod specific.

Într-o meta-analiză de rețea a 15 studii, mortalitatea pe termen lung după PCI în etape a fost semnificativ mai mică decât după PCI cu mai multe vase într-o singură etapă (OR 0,34 [IC 95% 0,20-0,58]). [82] ICP în etape a conferit, de asemenea, un beneficiu semnificativ în comparație cu PCI cu o singură etapă vinovată (OR 0,56 [IC 95% 0,34 0,87]). [82] Un studiu randomizat mai recent (N = 465) a constatat un beneficiu al PCI cu mai multe vase într-o singură etapă față de PCI doar vinovată, dar nu a abordat PCI cu mai multe vase în etape. [83] Prin urmare, în absența unei dovezi clare, PCI în etape poate fi considerată în continuare o abordare rezonabilă pentru cohortele de pacienți neselectați cu STEMI. Cu toate acestea, în ce măsură pacienții cu STEMI și șoc cardiogen pot beneficia de PCI cu mai multe vase într-un singur pas este încă o chestiune de dezbatere.

Experiența clinică limitată în ceea ce privește compararea - PCI în etapă față de un singur pas pentru boala multivasală în SCA este derivată din populații mixte care cuprind atât pacienți cu cât și fără diabet. Cu toate acestea, nu există nicio indicație că pacienții cu diabet au nevoie specială de PCI multivasală într-o singură etapă în acest context.

Intervenție coronariană percutanată cu stenturi cu eliberare de medicamente

Lipsesc studii clinice dedicate privind alegerea optimă a tipului de stent la pacienții diabetici supuși PCI pentru SCA . Există totuși o literatură extinsă privind alegerea tipului de stent în infarctul miocardic (indiferent de prezența sau absența diabetului) și la pacienții cu diabet (indiferent de prezența sau absența SCA). După cum s-a discutat în Capitolul 17 , stenturile cu eluție de medicament, în comparație cu stenturile metalice goale, reduc substanțial nevoia de reintervenții ale leziunilor țintă la pacienții cu diabet zaharat. Reducerea absolută a riscului de revascularizare a leziunii țintă prin stenturile cu eluție medicamentoasă este chiar mai mare la pacienții cu diabet decât la pacienții fără diabet, deși reducerile relative ale riscului sunt similare. Mai mult, chiar și la pacienții cu diabet zaharat, stenturile cu eluție medicamentoasă sunt cel puțin la fel de sigure ca și stenturile metalice goale, cu condiția administrării unei terapii antiplachetare duale adecvate.

În ceea ce privește alegerea tipului de stent în SCA, este acum general acceptat că, în absența contraindicațiilor pentru terapia antiplachetă dual extinsă, stenturile cu eliberare de medicamente sunt tratamentul de elecție pentru PCI în acest context. [34,84] Acest concept se bazează pe o serie de studii care au arătat o eficacitate crescută a stenturilor cu eliberare de medicament în infarctul miocardic acut fără nicio problemă de siguranță, așa cum este rezumat de două meta-analize independente. [85,86] Cel mai mare studiu randomizat din acest cadru este HORIZONS-AMI. [80] În special, HORIZONS-AMI a identificat trei factori de risc independenți pentru restenoză după PCI în STEMI: diabet zaharat tratat cu insulină (raport de risc 3,12 [95% IC 1,23-7,87]), diametrul inițial al vasului de referință 3,0 mm sau mai mic (hazard ratio 2,89 [95% IC 95%, lungimea totală a leziunii 1,34] sau mai mare) (raport de risc 2,49 [95% CI 1,33-4,68]). [87] Subliniind beneficiul particular al stentului cu eluție de medicament la pacienții cu diabet zaharat cu STEMI, reducerea restenozei de către stentul cu eluție de paclitaxel în comparație cu stentul metalic a crescut substanțial odată cu creșterea numărului de factori de risc pentru restenoză (Fig. 22-9). [87] Nu a existat nicio problemă de siguranță asociată cu stentul cu eluție de paclitaxel. Dimpotrivă, la pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc pentru restenoză, a existat o tendință către o mortalitate cardiacă mai mică la 12 luni după stenturile cu eluție de paclitaxel comparativ cu stenturile metalice goale (2,4% față de 6,2%; P = 0,08). [87]

REZUMAT

Mai mult de jumătate din toți pacienții cu SCA au fie diabet zaharat, fie toleranță redusă la glucoză. Pacienții cu diabet - zaharat au mai multe șanse de a prezenta simptome atipice și, atât în STEMI, cât și în NSTEMI, întârzierea de la debutul durerii până la prezentarea clinică este mai mare decât la pacienții fără diabet. Din cauza comorbidităților mai frecvente și a bolii coronariene mai complexe, pacienții cu diabet prezintă o mortalitate crescută pe termen scurt și pe termen lung după SCA în comparație cu pacienții fără diabet. Pe lângă impactul său asupra mortalității, prezența diabetului crește și riscul de insuficiență cardiacă și insuficiență renală în faza de spitalizare, precum și riscul de complicații hemoragice.

În STEMI, PCI primară este cel puțin la fel de sigură și eficientă la pacienții cu diabet zaharat ca și la pacienții fără diabet și poate chiar să confere un beneficiu absolut mai mare față de fibrinoliză. ICP primară trebuie efectuată cât mai curând posibil, de preferință în prima oră după primul contact medical. În orice

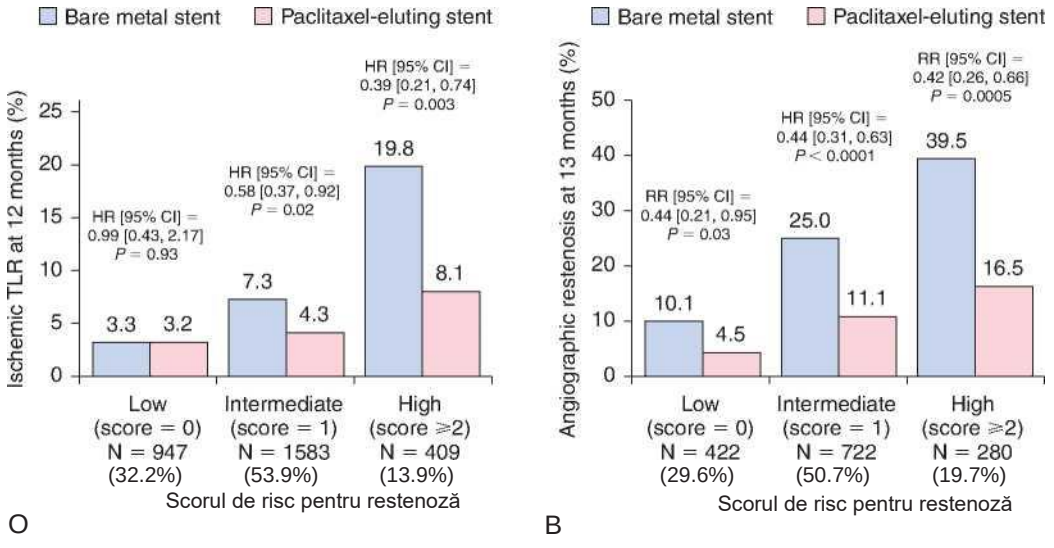

Bare metal stent
Paclitaxel-eluting stent
Ischemic TLR at 12 months (%)
HR [95% CI] = 0.99 [0.43, 2.17] P = 0.93
HR [95% CI] = 0.58 [0.37, 0.92] P = 0.02
HR [95% CI] = 0.39 [0.21, 0.74] P = 0.003
3.3
3.2
7.3
4.3
19.8
8.1
Low (score = 0) N = 947 (32.2%)
Intermediate (score = 1) N = 1583 (53.9%)
High (score ≥2) N = 409 (13.9%)
Scorul de risc pentru restenoză
O
Angiographic restenosis at 13 months (%)
RR [95% CI] = 0.44 [0.21, 0.95] P = 0.03
HR [95% CI] = 0.44 [0.31, 0.63] P < 0.0001
RR [95% CI] = 0.42 [0.26, 0.66] P = 0.0005
10.1
4.5
25.0
11.1
39.5
16.5
Low (score = 0) N = 422 (29.6%)
Intermediate (score = 1) N = 722 (50.7%)
High (score ≥2) N = 280 (19.7%)
Scorul de risc pentru restenoză
B

FIGURE 22-9 Rates of 12-month ischemic target lesion revascularization (TLR; A) and 13-month angiographic restenosis (B) in patients randomly allocated to paclitaxel-eluting stents (pink bars) or to bare metal stents (blue bars) according to the risk strata for restenosis. Results from the HORIZONS-AMI trial comparing paclitaxel-eluting stents with bare metal stents in patients undergoing PCI for ST-elevation myocardial infarction. RR = relative risk. *(Modified from Stone GW, Parise H, Witzenbichler B, et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial,* J Am Coll Cardiol *56:1597-1604, 2010.)*

caz, întârzierea pentru PCI în comparație cu fibrinoliză nu poate depăși 2 ore pentru a menține beneficiul de supraviețuire al PCI față de fibrinoliză. În boala multivasală, revascularizarea în etape este abordarea preferată în absența șocului cardiogen, pe baza dovezilor neconcludente disponibile în prezent. Deși PCI este tratamentul primar de elecție, CABG poate fi indicat pentru anatomia coronariană complexă.

În SCA NSTEMI cu risc ridicat până la intermediar, o strategie invazivă care implică angiografia coronariană și revascularizarea, indiferent de succesul primar al tratamentului medical, reduce riscul pe termen lung de deces și infarct miocardic. Pacienții cu diabet reprezintă un subgrup de pacienți cu SCA NSTEMI care beneficiază în mod deosebit de o strategie invazivă. Deși momentul intervenției este mai puțin critic în SCA NSTEMI decât în STEMI, intervenția nu trebuie amânată în mod intenționat pentru stabilizare și pretratament antitrombotic (strategia de răcire). În general, pacienții cu caracteristici cu risc ridicat ar trebui să fie supuși angiografiei coronariene în decurs de 24 de ore de la internare cu un SCA NSTEMI. Metforminul nu necesită angiografie coronariană întârziată. Cu toate acestea, tratamentul prealabil pentru prevenirea nefropatiei induse de contrast ar trebui luat în considerare la pacienții cu diabet și insuficiență renală, cu excepția cazului în care cadrul clinic nu permite o astfel de întârziere.

Lipsesc studii dedicate care să abordeze strategia optimă de revascularizare în SCA NSTEMI. Astfel, deciziile de tratament trebuie să se bazeze pe considerații individuale, ținând cont de localizarea leziunii vinovate și de cantitatea de miocard periclitat în aval, leziunile ischemice care au apărut deja, amploarea bolii coronariene în afara leziunii vinovate și riscurile specifice ale PCI și CABG în acest cadru. În general, tratamentul primar al leziunii vinovate va fi PCI. Trebuie luat în considerare, totuși, că în boala coronariană multivasală , pacienții cu diabet zaharat au mai multe șanse de a obține un beneficiu mai mare de la CABG în comparație cu PCI decât pacienții fără diabet. Indiferent de modalitatea de tratament, trebuie realizată o revascularizare completă. Dacă alegerea este PCI, stenturile cu eluție medicamentoasă sunt preferate atât în SCA NSTEMI, cât și în STEMI.

Referințe

1. Resnick HE, Shorr RI, Kuller L, et al: Prevalența și implicațiile clinice ale diabetului zaharat definit de asociația diabetului american și alte categorii de dereglare a glucozei la adulții în vârstă: studiul sănătății, îmbătrânirii și compoziției corporale, *J Clin Epidemiol* 54:869 - 876, 2001.
2. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabet și ateroscleroză: epidemiologie, patofiziologie și management, *JAMA* 287:2570 – 2581, 2002.
3. Mente A, Yusuf S, Islam S, și colab: Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarct un studiu caz-control pe 26.903 de subiecți din 52 de țări, *J Am Coll Cardiol* 55:2390 – 2398, 2010.
4. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V și colab.: Al doilea studiu de inimă euro privind sindroamele coronariene acute: caracteristicile, tratamentul și rezultatul pacienților cu SCA din Europa și bazinul mediteranean în 2004, *Eur Heart J* 27:2285 – 2293, 2006.
5. Ting HH, Chen AY, Roe MT și colab.: Întârzierea de la debutul simptomelor până la prezentarea la spital pentru pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST, Arch *Intern Med* 170:1834 – 1841, 2010.
6. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F și colab: Implicații ale diabetului la pacienții cu sindroame coronariene acute. Registrul global al evenimentelor coronariene acute, *Arch Intern Med* 164:1457 – 1463, 2004.
7. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R și colab: Prevalența reglării anormale a glucozei la pacienții cu boală coronariană din Europa. Sondajul euro pe inimă despre diabet și inimă, *Eur Heart J* 25:1880 – 1890, 2004.
8. Ting HH, Bradley EH, Wang Y și colab.: Factori asociați cu un timp mai lung de la debutul simptomelor până la prezentarea la spital pentru pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a ST, *Arch Intern Med* 168:959 – 968, 2008.
9. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, et al: Comparația tratamentului și rezultatului sindromului coronarian acut la pacienții cu diabet zaharat versus pacienții fără diabet zaharat, *Am J Cardiol* 103:772 – 778, 2009.
10. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L și colab.: Diabet zaharat: prezentare clinică și rezultat la bărbați și femei cu sindroame coronariene acute. Date de la Euro Heart Survey ACS, *Diabet Med* 22:1542 – 1550, 2005.
11. Bauer T, Mollmann H, Weidinger F și colab: Impactul statutului diabetului zaharat asupra patoanatomiei coronariene și a tratamentului intervențional: perspective din registrul PCI Euro Heart Survey, *Catheter Cardiovasc Interv* 78:702 – 709, 2011.
12. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra prognosticului pe termen lung la pacienții cu angină instabilă și infarct miocardic fără undă Q : rezultate ale registrului OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes), *Circulation* 102:1014 – 10009, 10009.
13. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al: Diabetes and mortality following acute coronary syndromes, *JAMA* 298:765 – 775, 2007.
14. Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, și colab: Influența diabetului zaharat asupra rezultatelor clinice după intervenția coronariană percutanată primară la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST, *Am J Cardiol* 109:629 – 635, 2012.
15. Brener SJ, Mehran R, Dressler O, et al: Diabet zaharat, reperfuzie miocardică și rezultat la pacienții cu infarct miocardic acut cu elevație st tratați cu angioplastie primară (din Horizons AMI), *Am J Cardiol* 109:1111 – 1116, 2012.
16. *Canto* J.
17. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA și colab.: Asocierea glicemiei a jeun crescute cu o mortalitate crescută pe termen scurt și la 6 luni în sindroame coronariene acute cu supradenivelare și fără denivelare ST: registrul global al evenimentelor coronariene acute, *Arch Intern Med* 169:402 – 4009.
18. Kolman L, Hu YC, Montgomery DG, et al: Valoarea prognostică a nivelurilor de glucoză a jeun de admitere la pacienții cu sindrom coronarian acut, *Am J Cardiol* 104:470 – 474, 2009.
19. Hoebers LP, Damman P, Claessen BE, et al: Valoarea predictivă a nivelului de glucoză în plasmă la internare pentru mortalitatea pe termen scurt și lung la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST tratați cu intervenție coronariană percutanată primară, *Am J Cardiol* 109:53 – 59, 2012.
20. Goyal A, Mehta SR, Gerstein HC și colab.: Nivelurile de glucoză în comparație cu istoricul diabetului zaharat în evaluarea riscului pacienților cu infarct miocardic acut, *Am Heart J* 157:763 – 770, 2009.
21. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, et al: Valoarea prognostică a hemoglobinei glicozilate de admitere și a glucozei la pacienții nediabetici cu infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST tratați cu intervenție coronariană percutanată, *Circulation* 124:704 – 711, 2011.
22. DECODE i Toleranța și mortalitatea la glucoză: compararea criteriilor de diagnosticare ale OMS și ale Asociației Americane de Diabet. Grupul de studiu de decodificare. Grupul European de Epidemiologie a Diabetului. Epidemiologia diabetului: analiza colaborativă a criteriilor de diagnostic în Europa, *Lancet* 354:617 – 621, 1999.

23. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, şi colab: Diabetul cunoscut sau nou detectat, dar nu reglarea glucozei afectată, are o influenţă negativă asupra rezultatului pe 1 an la pacienţii cu boală coronariană: un raport de la Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, *Eur Heart J* 27: 2969 – 20076,.
24. Subherwal S, Bach RG, Chen AY şi colab.: Riscul iniţial de sângerare majoră în infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST: scorul de sângerare CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) scorul de sângerare, 9:1873 , *circulaţie* . 2009.
25. Farkouh ME, Aneja A, Reeder GS şi colab.: Utilitatea diabetului zaharat pentru a prezice rezultatele pe termen lung la pacienţii cu angină pectorală instabilă, *Am J Cardiol* 104:492 – 497, 2009.
26. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, et al: Un nou scor pentru stratificarea riscului la pacienţii cu sindroame coronariene acute supuşi intervenţiei coronariene percutanate: scorul de risc ACUITY-PCI (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy — Percutaneous Coronary Intervention), *JACC Cardiovasc Interv* , 5: 11168 .
27. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, et al: Frecvenţa şi predictorii trombozei stent după intervenţia coronariană percutanată în infarctul miocardic acut, *Circulation* 123: 1745 – 1756, 2011.
28. Aoki J, Lansky AJ, Mehran R şi colab.: Tromboza precoce a stentului la pacienţii cu sindroame coronariene acute trataţi cu stenturi cu eluţie de medicamente şi stenturi metalice goale: studiul privind strategia de triaj pentru cateterizare acută şi intervenţie urgentă, *Circulation* 119:687 – 698, 2009.
29. Fibrinolitic, Terapie, (FTT) T, Colaborativ, Grup: Indicaţii pentru terapia fibrinolitică în cazul suspiciunii de infarct miocardic acut: Prezentare generală în colaborare a rezultatelor mortalităţii precoce şi morbidităţii majore din toate studiile randomizate pe mai mult de 1000 de pacienţi. Grupul de colaborare al cercetătorilor de terapie fibrinolitică (FTT), *Lancet* 343:311 – 322, 1994.
30. Boersma E: Angioplastia coronariană primară vs. grupul de tromboliză: contează timpul? O analiză comună a studiilor clinice randomizate care compară intervenţia coronariană percutanată primară şi fibrinoliza în spital la pacienţii cu infarct miocardic acut, *Eur Heart J* 27:779 – 788, 2006.
31. Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Angioplastia primară versus terapia trombolitică intravenoasă pentru infarctul miocardic acut: o revizuire cantitativă a 23 de studii randomizate, *Lancet* 361:13 – 20, 2003.
32. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al: Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarct in diabet mellitus: results from the primary coronary angioplasty vs thrombolysis-2 trial, *Arch Intern Med* 167:1353 – 1359, 2007.
33. Marso SP, Miller T, Rutherford BD şi colab.: Comparaţie a reperfuziei miocardice la pacienţii supuşi intervenţiei coronariene percutanate în infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST cu versus fără diabet zaharat (din studiul EMERALD), *Am J Cardiol* 100:206 – 21070, 200070, 2.
34. Wijns W, Kolh P, Danchin N, şi colab.: Orientări privind revascularizarea miocardică, *Eur Heart J* 31:2501 – 2555, 2010.
35. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, şi colab.: Linii directoare Esc pentru managementul sindroamelor coronariene acute la pacienţii care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: Grupul de lucru pentru managementul sindroamelor coronariene acute (ACS) la pacienţii care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST al Societăţii Europene de Cardiologie (ESC), *Eur:* 205993-2 : 20599 2011.
36. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA şi colab.: Strategii invazive de rutină vs selective la pacienţii cu sindroame coronariene acute: o meta-analiză colaborativă a studiilor randomizate, *JAMA* 293:2908 – 2917, 2005.
37. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, şi colab: Strategii invazive timpurii vs conservatoare de tratament la femei şi bărbaţi cu angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză, JAMA *300* :71 – 80, 2008.
38. Fox KA, Clayton TC, Damman P şi colab.: Rezultatul pe termen lung al unei strategii invazive de rutină versus selective la pacienţii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST o meta-analiză a datelor individuale ale pacientului, *J Am Coll Cardiol* 55:2435 – 2445, 2010.
39. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al: O strategie invazivă sau conservatoare la pacienţii cu diabet zaharat şi sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST : o meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate, *JAm Coll Cardiol* 60:106 – 111, 2012.
40. Betriu A, Masotti M: Comparison of mortality rates in acute myocardial infarct treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis, *Am J Cardiol* 95:100 – 101, 2005.
41. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al: Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarct: implications when selecting a reperfusion strategy, *Circulation* 114:2019 – 2025, 2006.
42. Scho€mig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al: Influenţa dependentă de terapie a intervalului de timp până la tratament asupra salvării miocardice la pacienţii cu infarct miocardic acut trataţi cu stenting sau tromboliza arterei coronare, *Circulation* 108:1084 – 1088, 2003.
43. Scho€mig A, Ndrepepa G, Kastrati A: Salvare miocardică tardivă: timpul să recunoaştem realitatea sa în terapia de reperfuzie a infarctului miocardic acut, *Eur Heart J* 27:1900 – 1907, 2006.
44. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, şi colab: Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarct, *N Engl J Med* 368:1379 – 1387, 2013.
45. ASSENT-4: Intervenţia coronariană percutanată primară versus tenecteplază facilitată la pacienţii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (ASSENT-4 PCI): studiu randomizat, *Lancet* 367:569 – 578, 2006.
46. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al: Facilitated PCI in patients with ST-deviation myocardial infarct, *N Engl J Med* 358:2205 – 2217, 2008.
47. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G şi colab.: Evaluarea pretratamentului antitrombotic prelungit (strategia „ coing-off ”) înainte de intervenţie la pacienţii cu sindroame coronariene instabile: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 290:1593 – 1599, 2003.
48. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al: Early versus delayed, temporary eptifibatide in acute coronary syndromes, *N Engl J Med* 360:2176 – 2190, 2009.
49. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A şi colab.: Timing optim al angiografiei coronariene şi intervenţia potenţială în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST, Eur *Heart J* 32:32 – 40, 2011.
50. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al: intervenţia invazivă timpurie versus întârziată în sindroamele coronariene acute, *N Engl J Med* 360:2165 – 2175, 2009.
51. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E şi colab.: Un scor de risc simplu pentru predicţia nefropatiei induse de contrast după intervenţia coronariană percutanată: dezvoltare şi validare iniţială, *JAm Coll Cardiol* 44:1393 – 1399, 2004.
52. Goldenberg I, Matetzky S: Nefropatie indusă de medii de contrast: patogeneză, factori de risc şi strategii preventive, *CMAJ* 172:1461 – 1471, 2005.
53. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ şi colab.: Prevenirea nefropatiei asociate cu medii de contrast: comparaţie randomizată a 2 regimuri de hidratare la 1620 de pacienţi supuşi angioplastiei coronariene, *Arch Intern Med* 162:329 – 336, 2002.
54. Trivedi HS, Moore H, Nasr S şi colab.: Un studiu prospectiv randomizat pentru a evalua rolul hidratării saline asupra dezvoltării nefrotoxicităţii de contrast, *Nephron Clin Pract* 93: C29 – C34, 2003.
55. Bader BD, Berger ED, Heede MB, et al: Care este cel mai bun regim de hidratare pentru a preveni nefrotoxicitatea indusă de substanţele de contrast? *Clin Nephrol* 62:1 – 7, 2004.
56. Klima T, Christ A, Marana I, şi colab.: Sodium chloride vs. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nefropathy: a randomized controlled trial, *Eur Heart J* 33:2071 – 2079, 2012.
57. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG şi colab.: Efecte nefrotoxice la pacienţii cu risc înalt supuşi angiografiei , *N Engl J Med* 348:491 – 499, 2003.
58. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration, *N Engl J Med* 349:1333 – 1340, 2003.
59. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al: Riscul de evenimente coronariene la persoanele cu boală renală cronică în comparaţie cu cei cu diabet: un studiu de cohortă la nivel de populaţie, *Lancet* 380: 807 – 814, 2012.
60. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risc de acidoză lactică fatală şi nefatală cu utilizarea metforminei în diabetul zaharat de tip 2, *Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD002967.
61. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, et al: Metformin, sulfoniluree sau alte medicamente antidiabetice şi riscul de acidoză lactică sau hipoglicemie: o analiză de caz-control imbricată, *Diabetes Care* 31:2086 – 2091, 2008.
62. Ryden L, Grant PJ, Anker SD şi colab.: Ghidurile ESC privind diabetul, pre-diabet şi bolile cardiovasculare dezvoltate în colaborare cu easd: Grupul operativ pentru diabet, pre-diabet şi boli cardiovasculare al Societăţii Europene de Cardiologie (ESC) şi dezvoltat în colaborare cu Asociaţia Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD), *Eur* : 30813534 .
63. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W: Timing adecvat al intervenţiei chirurgicale după infarctul miocardic acut transmural, *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:115 – 119, 2003, discuţia 119 – 120.
64. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL şi colab.: Timpul optim al bypass-ului coronarian după infarctul miocardic acut: o revizuire a datelor de descărcare din California, *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:503 – 511, 2008, 511 e501 – e503.
65. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ şi colab.: Rolul chirurgiei cardiace în managementul fazei spitaliceşti a pacienţilor trataţi cu angioplastie primară pentru infarctul miocardic acut, *Am J Cardiol* 85:1292 – 1296, 2000.
66. Gu YL, van der Horst IC, Douglas YL şi colab.: Rolul grefei de bypass coronarian în timpul fazei acute şi subacute a infarctului miocardic cu supradenivelare ST, *Neth Heart J* 18:348 – 354, 2010.
67. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al: Un studiu prospectiv regional al mortalităţii în spital asociat cu bypass-ul arterei coronare. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group, *JAMA* 266:803 – 809, 1991.
68. Fortescue EB, Kahn K, Bates DW: Dezvoltarea şi validarea unei reguli de predicţie clinică pentru rezultatele adverse majore în grefarea bypass coronarian, *Am J Cardiol* 88:1251 – 1258, 2001.
69. Hochholzer W, Buettner HJ, Trenk D şi colab.: Intervenţia coronariană percutanată versus grefa de bypass coronarian ca revascularizare primară la pacienţii cu sindrom coronarian acut, *Am J Cardiol* 102:173 – 179, 2008.
70. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, şi colab.: Strategii pentru revascularizarea multivasale la pacienţii cu diabet, *N Engl J Med* 367:2375 – 2384, 2012.
71. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP şi colab.: Intervenţia coronariană percutanată versus grefarea bypassului coronarian pentru boala coronariană severă, *N Engl J Med* 360:961 – 972, 2009.
72. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC şi colab.: Tratamentul bolii coronariene complexe la pacienţii cu diabet zaharat: rezultate de 5 ani care compară rezultatele intervenţiei chirurgicale bypass şi intervenţia coronariană percutanată în studiul SYNTAX, *Eur J Cardiothorac Surg* 43:1006 – 1013, 2013.
73. Hannan EL, Racz M, Holmes DR şi colab.: Impactul completităţii revascularizării intervenţiei coronariene percutanate asupra rezultatelor pe termen lung în era stentului, *Circulation* 113:2406 – 2412, 2006.
74. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW şi colab.: Determinanţi ai supravieţuirii la 10 ani după revascularizarea miocardică primară, *Ann Surg* 202:480 – 490, 1985.
75. Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV, et al: Efectul completităţii revascularizării asupra rezultatului pe termen lung al pacienţilor cu boală a trei vase supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass coronarian. Un raport din registrul Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS), *Circulation* 86:446 – 457, 1992.
76. Schwartz L, Bertolet M, Feit F şi colab: Impactul completităţii revascularizării asupra rezultatelor cardiovasculare pe termen lung la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: rezultate din Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D), *Circ Cardiovasc Interv* 5:166 – 173, 2012.
77. Kip KE, Alderman EL, Bourassa MG şi colab.: Influenţa diferenţială a diabetului zaharat asupra miocardului pus în pericol crescut după angioplastia iniţială sau chirurgia bypass: investigaţia revascularizării angioplastiei bypass, *Circulation* 105:1914 – 1920, 2002.
78. Bari I: Rezultatul de şapte ani în investigaţia de revascularizare a angioplastiei bypass (BARI) prin tratament şi starea diabetică, *J Am Coll Cardiol* 35:1122 – 1129, 2000.
79. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G şi colab.: Bivalirudin în timpul PCI primar în infarctul miocardic acut, *N Engl J Med* 358:2218 – 2230, 2008.
80. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al: Stenturi cu eluţie de paclitaxel versus stenturi de metal goale în infarctul miocardic acut, *N Engl J Med* 360:1946 – 1959, 2009.
81. Kornowski R, Mehran R, Dangas G şi colab.: Impactul prognostic al intervenţiei percutanate multiple în stadiat versus „ o singură dată ” în infarctul miocardic acut: analiză din studiul HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct), JAm *Coll* .
82. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, şi colab: Culprit vas only versus multivessel and staged percutanous coronarian disease for multivessel disease la pacienţii care se prezintă cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment st: A pairwise and network meta-analysis, *J Am Coll Cardiol* 58:692 – 2013, .
83. Wald DS, Morris JK, Wald NJ şi colab.: Studiu randomizat de angioplastie preventivă în infarctul miocardic, *N Engl J Med* 369:1115 – 1123, 2013.
84. Steg PG, James SK, Atar D şi colab.: Linii directoare Esc pentru managementul infarctului miocardic acut la pacienţii care se prezintă cu supradenivelare de segment ST, *Eur Heart J* 33:2569 – 2619, 2012.
85. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al: Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. Bare-metal stents in patients with acute myocardial infarct, *Eur Heart J* 28:2706 – 2713, 2007.
86. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, şi colab: Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty : a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials, *Arch Intern Med* 172:611 – 621, 2012, discuţie 621 – 612.
87. Stone GW, Parise H, Witzenbichler B, şi colab.: Criterii de selecţie pentru stenturile cu eluţie de droguri versus stenturile metalice goale şi impactul urmăririi angiografice de rutină: studii pe 2 ani din studiul HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct): 156-Am Colliol, *15976* , 15976 . 2010.

PARTEA a V-a

INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ÎN DIABET

23 Epidemiologia insuficienței cardiace în diabet

David Aguilar

ASOCIATIA DE DIABET SI INCIDENT DE INSUFICIENTIA CARDIACA, 281
PREVALENȚA INSUFICIENȚEI CARDIACĂ ȘI DISFUNȚIEI CARDIACĂ LA PERSOANELE CU DIABET, 283
PREVALENTA DIABETULUI IN PACIENȚI CU INIMA Eșec, 284
DIABET INCIDENT LA PACIENȚI CU insuficiență cardiacă, 285
DIABETUL ȘI REZULTATELE ADVERSE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA PACIENȚI, 285
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă, 285
Mortalitatea, 286
Populație specială: femei, 286
Etiologia insuficienței cardiace, 287
Insuficiență cardiacă cu stânga conservată Fracția de ejecție ventriculară, 288
REZUMAT, 288
REFERINȚE, 288

Mai multe studii epidemiologice au demonstrat că diabetul zaharat (DM) este asociat cu un risc crescut de apariție a insuficienței cardiace (IC). Mecanismele care contribuie la acest risc mai mare sunt probabil multifactoriale și includ condițiile comorbide adesea accelerate, cum ar fi obezitatea, hipertensiunea și boala coronariană (CAD). În plus, diabetul poate contribui la disfuncția cardiacă prin alte căi legate de rezistența la insulină, inclusiv lipotoxicitatea, manipularea anormală a calciului, disfuncția mitocondrială, creșterea speciilor reactive de oxigen, anomalii în autofagie și modificări ale adipokinelor (vezi și capitolul 24). Este important de menționat că coexistența diabetului și a IC la un pacient este asociată cu o morbiditate și mortalitate crescute. Acest capitol trece în revistă epidemiologia diabetului și a IC.

ASOCIAȚIA DIABETULUI ȘI INCIDENTA DE INSUFICIENTĂ CARDIACA

Mai multe studii epidemiologice au demonstrat că diabetul crește riscul de dezvoltare a IC (Tabelul 23-1). În primii 20 de ani de urmărire în cadrul studiului Framing ham Heart Study, diabetul a fost asociat cu un risc de aproape două ori mai mare de IC la bărbați și un risc de patru ori mai mare la femei, independent de alți factori de risc (vârsta, tensiunea arterială sistolica, consumul de tutun, colesterolul și hipertrofia ventriculului stâng (LV)). [1] Analizele multivariabile au arătat că diabetul zaharat a avut un risc crescut de IC atribuibil populației în cadrul studiului Framingham Heart Study, reprezentând 6% din cazuri la bărbați și 12% la femei. [2] În studiul Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) pe 6814 indivizi fără boală cardiovasculară simptomatică (BCV) la momentul inițial, diabetul zaharat a fost asociat cu un risc crescut de aproape două ori pentru apariția IC, independent de alți factori de risc stabiliți, inclusiv funcția inițială a VS (raportul de risc [HR] 1,99, interval de încredere [95-] IC 3,188). [3]

În Studiul Epidemiologic de Urmărire al National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), riscul relativ ajustat multivariabil asociat diabetului zaharat pentru dezvoltarea IC a fost de 1,85 (95% CI 1,51-2,28; P < 0,001), iar riscul atribuibil populației de diabet a fost de 3,1%. [4] Mai multe alte studii epidemiologice au confirmat, de asemenea, că DZ este asociată cu un risc crescut de 2 până la 3,5 ori pentru dezvoltarea IC incidentă, comparativ cu riscul la persoanele fără diabet din populația generală. [5–7]

Alte studii efectuate la populații cu risc inițial mai mare de a dezvolta IC au demonstrat, de asemenea, că diabetul zaharat este asociat în mod independent cu IC incidentă. De exemplu, în Studiul privind sănătatea cardiovasculară a persoanelor cu vârsta de 65 de ani sau peste, riscul relativ ajustat multivariabil de IC la persoanele cu diabet, comparativ cu cei fără diabet a fost de 1,74 (IC 95% 1,38-2,19). [8] În Studiul de Sănătate Cardiovasculară, ratele de incidență a IC la bărbații și femeile cu diabet au fost de 44,6 și, respectiv, 32,5/1000 persoane-ani și au fost semnificativ mai mari decât la cei fără diabet (vezi Tabelul 23-1). [8] La pacienții cu CAD stabilită, diabetul rămâne, de asemenea, un factor de risc puternic pentru IC incidentă. În Studiul Heart and Soul pe 839 de persoane cu CAD stabilă, persoanele cu diabet au avut un risc de trei ori mai mare de IC comparativ cu cei fără diabet (HR ajustat 3,34, IC 95% 1,65-6,76). [9] Rata de incidență a IC în Studiul Heart and Soul a fost de 36,6/1000 persoană-ani și 17,9/1000 persoană-ani la persoanele cu și, respectiv, fără diabet. [9] Diabetul a fost asociat cu un risc mai mult decât dublu de apariție a IC la pacienții cu BC stabil înrolați în studiul clinic PEACE (HR 2,16, 95% CI 1,67-2,79). [10] În cele din urmă, printre 2391 de femei cu CAD stabilită care nu sufereau de IC la momentul inițial și care au fost înscrise în Studiul de înlocuire a inimii și estrogenului/progestinului (HERS), diabetul a fost cel mai puternic factor de risc pentru dezvoltarea IC (HR ajustat 3,1, IC 95% 2,3-4,2). [11]

STUDIU	EŞANTION	Urmărire (TIMP)	EVENIMENTE HF (INCIDENTĂ)	RISC DE IC COMPARAT CU RISCUL LA PACIENȚII FĂRĂ DIABET (AJUSTAT)	POPULAȚIE FRACȚIA ATRIBUIBILĂ
Framingham [1]	5209 persoane	20 de ani	DM (bărbați): 7,6/1000 persoană-an (ajustat în funcție de vârstă) Fără DM (bărbați): 3,5/1000 persoană-an (ajustat în funcție de vârstă) DM (femei): 11,4/1000 persoană-an (ajustat în funcție de vârstă) Fără DM (femei): 2,2/1000 persoană-an	RR (bărbați): 1,82 RR (femei): 3,75	Bărbați 7,7% Femei 18,6%
Cardiovascular Studiul de sănătate [8]	5888 persoane mai în vârstă decât 65 de ani	În medie 5,5 ani	DM (bărbați): 44,6/1000 persoană-an Fără DM (bărbați): 22,9/100 persoană-an DM (femei): 32,5/1000 persoană-an Fără DM (femei): 12,1/1000 persoană-an	RR: 1,74 (95% CI 1,38-2,19)	8,3%
Studiul inimii și sufletului [9]	839 de participanți cu CAD stabil	Media 4,1 ani	DM: 36,6/1000 persoană-an Fără DM: 17,9/1000 persoană-an	HR: 3,34 (95% CI 1,65-6,76).	N / A

TABELUL 23-1 Incidența insuficienței cardiace (IC) la indivizi cu și fără diabet în anumite studii epidemiologice

CI = Interval de încredere; HR = hazard ratio; RR = risc relativ.

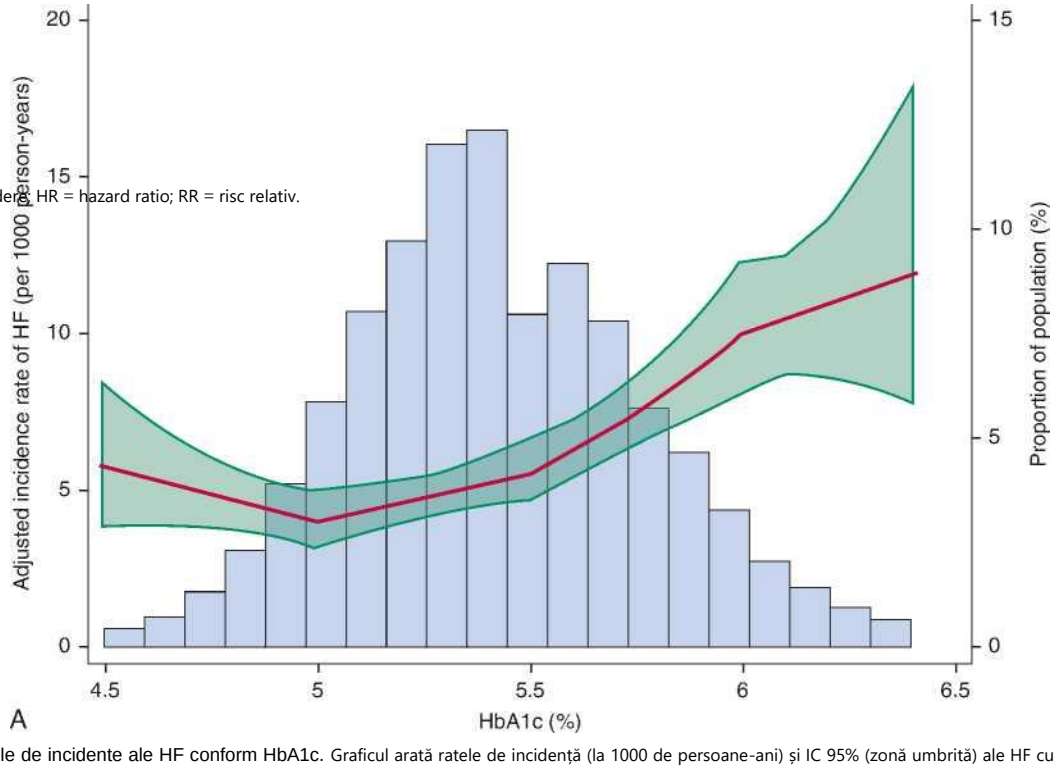


FIGURA 23-1 Ratele de incidente ale HF conform HbA1c. Graficul arată ratele de incidență (la 1000 de persoane-ani) și IC 95% (zonă umbrită) ale HF cu termeni spline de A1c (noduri la 5,0%, 5,5% și 6,0%). *(Modificat din Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al: Asocierea hemoglobinei a1c cu insuficiența cardiacă incidentă printre persoanele fără diabet: studiul Riscul de ateroscleroză în comunități,* Diabet *59:2020-2026, 2010.)*

Pe lângă diabetul evident, studiile epidemiologice au demonstrat, de asemenea, că anomaliile mai ușoare ale reglării glucozei (sub pragul de diagnostic pentru diabet) sunt asociate cu rate crescute de IC. Într-o cohortă de observație bazată pe

comunitate de 1187 de bărbați în vârstă fără insuficiență cardiacă congestivă (ICC) și boală valvulară la linia inițială, parametrii rezistenței la insulină (rata de eliminare a glucozei prin clamp și nivelul proinsulinei a jeun) au prezis incidența ICC independent de factorii de risc stabiliți, inclusiv diabetul clinic. [12] În mod similar, la participanții fără diabet sau IC la momentul inițial în studiul Riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), ratele incidentelor de IC au crescut treptat odată cu creșterea hemoglobinei A1c
(HbA1c) în comparație cu grupul de referință (HbA1c 5,0% până la 5,4%) (Fig. 23-1). [13]

Factorii de risc pentru IC incidentă la pacienții cu diabet sunt similari cu cei ai persoanelor fără diabet (vezi și capitolul 25). Studiile de cohortă ale persoanelor cu diabet au arătat că factorii de risc pentru dezvoltarea IC includ vârsta înaintată, prezența bolii cardiace ischemice și CAD, boala vasculară periferică, nefropatia și insuficiența renală, complicațiile metabolice ale diabetului, inopatia ret, durata diabetului, obezitatea și hipertensiunea arterială. [7] , [11] , [14] În plus, mai multe studii au demonstrat că înrăutățirea controlului glicemic este asociat cu un risc mai mare de dezvoltare a IC la persoanele cu diabet. Mai multe

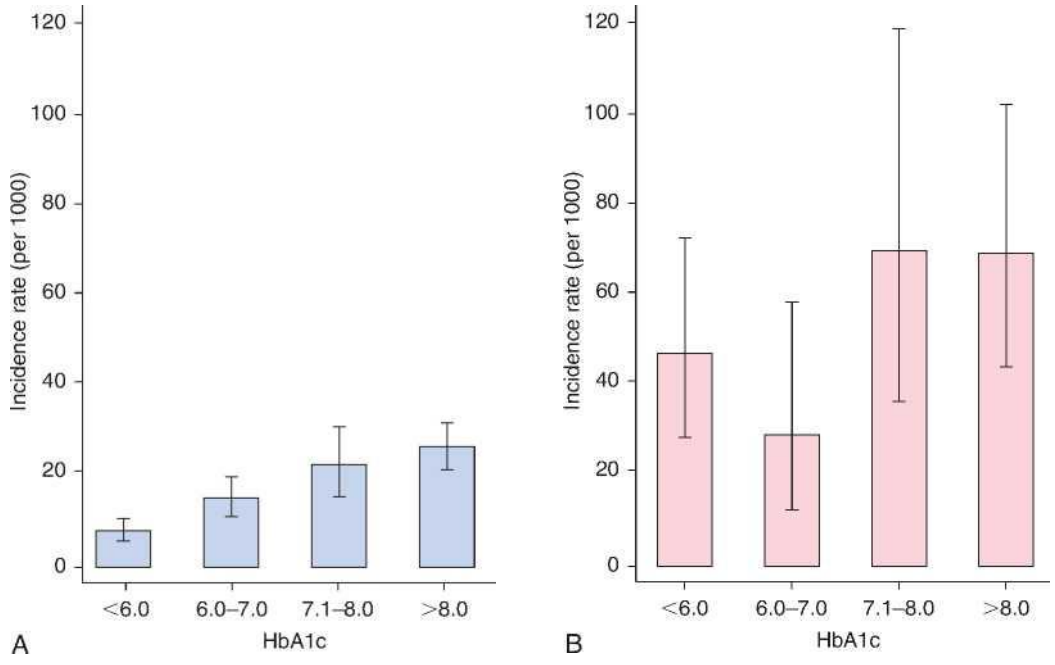


FIGURA 23-2 Ratele brute de incidență (IC 95%) ale IC la participanții diabetici la studiul ARIC, în funcție de categoriile inițiale de HbA1c și starea bolii coronariene (CHD) la momentul inițial (A, fără CHD; B, cu CHD). *(Modificat din Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG și colab.: HbA1c ca factor de risc pentru insuficiența cardiacă la persoanele cu diabet: studiul Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC),* Diabetologia *51:2197-2204, 2008.)*

TABELUL 23-2 Rata evenimentelor de insuficiență cardiacă (IC) în studii clinice selectate de indivizi cu diabet zaharat

PROCES	POPULAȚIA	Urmărire medie (AN)	NUMĂR DE EVENIMENTE HF/ TOTAL EȘANȚĂ (%)	TARIFA EVENIMENTULUI HF/1000 PERSOANE-AN
UKPDS[19]	T2DM nou diagnosticat	10	116/3867 (2,9%)	3.0
ACORD [27]	T2DM + BCV sau factori de risc CV	3.5	276/10.251 (2,7%)	7.7
BARI 2D [28]	T2DM + CAD stabil	5.3	466/2191 (21,3%)	40.1
TRATAT [29]	T2DM + CKD + anemie	2.4	434/4038 (10,7%)	44.3

Ratele aproximative ale evenimentelor HF au fost calculate prin împărțirea numărului de evenimente din fiecare grup de studiu la numărul corespunzător de ani persoană. ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; BARI 2D = Bypass Angioplastie Revascularizare Investigație 2 Diabet; CKD = boală cronică de rinichi; CV = cardiovascular; T2DM = diabet zaharat tip 2; TREAT = Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy; UKPDS = Studiu prospectiv asupra diabetului în Regatul Unit.

studiile au demonstrat că pentru fiecare creștere cu 1% a HbA1c la persoanele cu diabet zaharat, riscul de IC incidentă crește cu 8% până la 36%. [9, 15–17] Relația dintre HbA1c și IC incidentă într-un studiu comunitar al persoanelor diabetice cu și fără boală coronariană inițială este prezentată în Figura 23-2 . [16]

Terapiile specifice de scădere a glicemiei au fost, de asemenea, asociate cu IC incidentă. Studiile observaționale au demonstrat că utilizarea insulinei la momentul inițial este asociată cu rate crescute de IC la persoanele diabetice, [7, 18.] dar rămâne neclar dacă utilizarea insulinei este un marker al duratei și severității diabetului sau contribuie la disfuncția cardiacă. Urmărirea pe termen lung a studiilor clinice randomizate, controlate care au studiat prospectiv utilizarea insulinei nu a confirmat rate mai mari de IC asociată cu insulină, [19, 20.] sugerând că insulina este mai probabil un marker pentru durata și severitatea diabetului, mai degrabă decât o contribuție la rate mai mari de IC. Tiazolidinedionele (TZD) au fost asociate cu retenția de lichide și ratele crescute de IC în studiile controlate randomizate. [21–24] Deși mecanismele exacte ale creșterii evenimentelor HF cu TZD nu sunt cunoscute, mecanismul predominant propus se referă la expansiunea de volum asociată TZD cauzată de reabsorbția renală crescută a sodiului [25] mai degrabă decât un efect direct asupra structurii și funcției miocardice. [26]

După cum era de așteptat, ratele incidentelor de IC la pacienții diabetici variază în funcție de factorii de risc concomitenți de IC prezenți. Eterogenitatea ratelor de evenimente IC pentru mai multe studii clinice diabetice este demonstrată în Tabelul 23-2 . În Studiul Prospectiv de Diabet al Regatului Unit (UKPDS), care a înrolat persoane cu diabet nou diagnosticat (dintre care doar 2% aveau boală macrovasculară la momentul inițial), rata evenimentelor de IC a fost de 3,0/1000 ani-pers. [20] La participanții diabetici cu factori de risc cardiovasculari (CV) multipli sau CAD stabiliți, cum ar fi cei înrolați în studiul ACCORD, rata evenimentelor IC a fost de 7,7/1000 persoane-ani. [27] În comparație, în BARI 2D, un studiu de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și CAD obstructiv care a fost considerat adecvat pentru revascularizare , rata evenimentelor de IC a fost de 40,1/1000 persoană-ani. [28] În cele din urmă, la pacienții cu boală renală cronică, anemie și diabet de tip 2 înrolați în studiul TREAT, rata evenimentelor de IC a fost de 44,3/1000 ani-pers. [29]

PREVALENȚA INSUFICIENȚEI CARDIACĂ ȘI A DISFUNCȚIEI CARDIACĂ LA PERSOANELE CU DIABET

Prevalența IC este de aproximativ 2% la adulții mai mari de

fi de 4,5% la femei și 7,8% la bărbații cu vârsta cuprinsă între 60 și 79 de ani. [30] Prevalența estimată a IC la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este mai mare decât în populația generală, iar estimările au variat de la aproximativ 12% în populația generală [31, 32] până la 20% până la 28% la persoanele diabetice cu vârsta de 60 de ani sau mai mult (Fig. 23-3). [14, 31, 33] Prevalența IC este, de asemenea, crescută la pacienții cu anomalii glicemice sub pragul pentru diabet, comparativ cu persoanele cu toleranță normală la glucoză (vezi Fig. 23-3). [31]

Pe lângă IC clinică evidentă, disfuncția asimptomatică a VS și anomaliile structurii și funcției cardiace sunt, de asemenea, mai frecvent prezente la pacienții cu diabet zaharat decât la cei fără diabet. În populația generală adultă, prevalența disfuncției asimptomatice VS este de aproximativ 3% până la 6%. [34] La pacienții cu diabet zaharat, prevalența disfuncției asimptomatice a VS în Framingham Heart Study (fracția de ejecție a ventriculului stâng [LVEF] < 50%) a fost de 7%. [35] Într-un studiu efectuat pe indivizi cu diabet zaharat și hipertensiune arterială, prevalența disfuncției VS ușoare (LVEF 41% până la 54%) și severă asimptomatică (LVEF < 40%) a fost de 12,1% și, respectiv, 5,1%. [36]

diastolice sunt, de asemenea, frecvent prezente la pacienții cu diabet
(adică, cardiomiopatie diabetică; vezi și capitolul 24). Aceste modificări structurale includ creșteri asociate diabetului în masa VS, grosimea relativă a peretelui și dimensiunea atriului stâng. [37–40] Într-un studiu amplu pe mai mult de 12.000 de pacienți diabetici fără insuficiență cardiacă clinică existentă, disfuncția diastolică preclinica, definită ca E/e (viteza de intrare pasivă transmisală VS la viteza de imagistică Doppler tisulară a inelului mitral medial în timpul raportului de umplere pasivă) mai mare de 15, a fost prezentă la aproximativ 15% dintre pacienți. [41] Este important de reținut că prezența disfuncției diastolice preclinice a fost independent predictivă pentru IC ulterioară (HR 1,67,95% CI 1,20-2,33, *P* = 0,003) și deces (HR 2,14, 95% CI 1,36-3,36) (Fig. 23-4). [41]

PREVALENȚA DIABETULUI LA PACIENȚI CU INSUFICIENTA CARDIACA

La indivizii cu IC simptomatică, studiile populaționale au

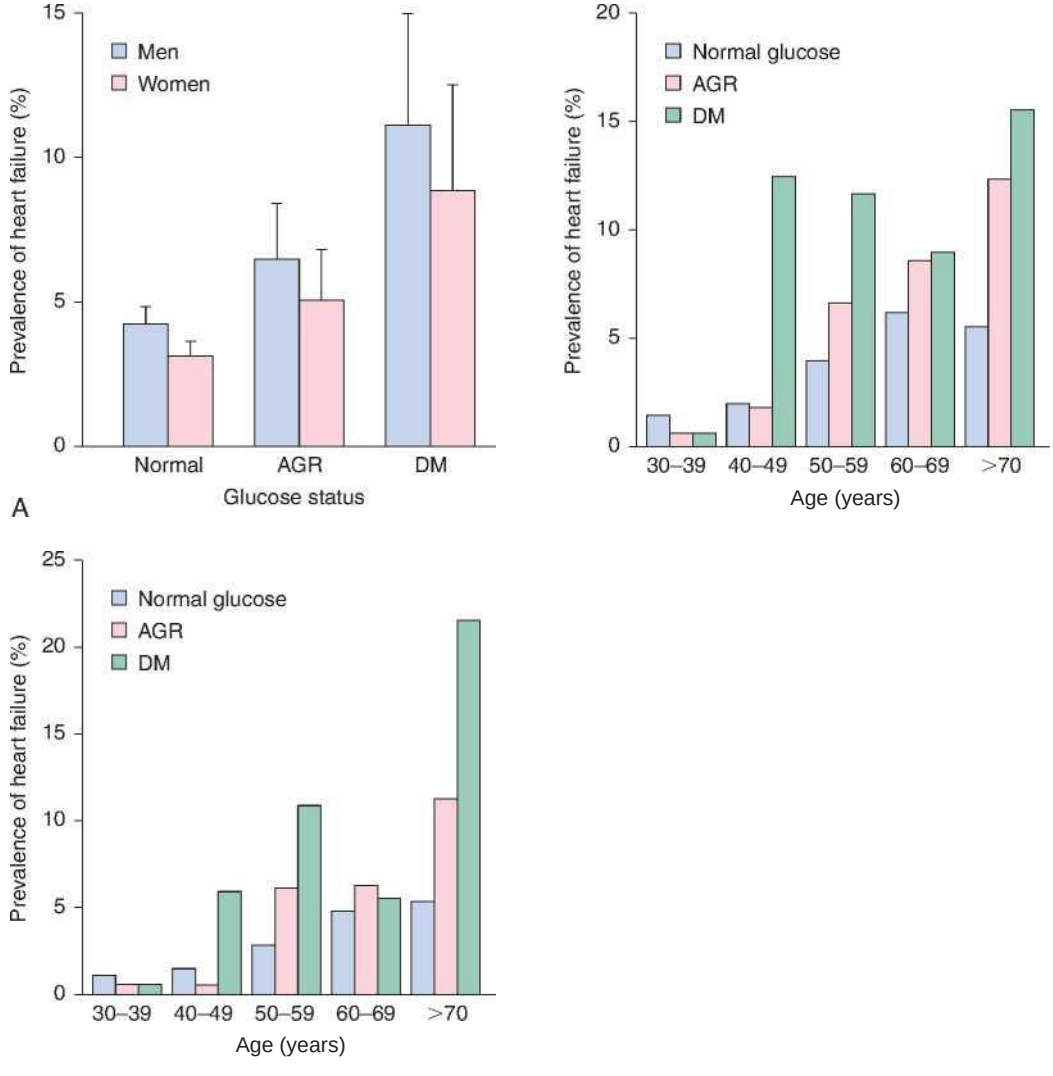


FIGURE 23-3 A, Age-adjusted prevalence of HF according to baseline glucose status (AGR = Abnormal glucose regulation: impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose) in men and women. B, Prevalence of HF by age and glucose abnormalities in men. C, Prevalence of HF by age and glucose abnormalities in women. *(Modified from Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study,* Diabetes Care *28:612-616, 2005.)*

Anomaliile subclinice ale structurii cardiace și ale funcției

demonstrat că prevalența diabetului zaharat variază de la 12% la

33% în funcție de populația studiată. [42] , [43] De exemplu, în comitatul Olmsted, Minnesota, aproximativ 20% dintre persoanele cu un nou diagnostic de IC au recunoscut anterior diabetul. [44] În comitatul Olmsted prevalența

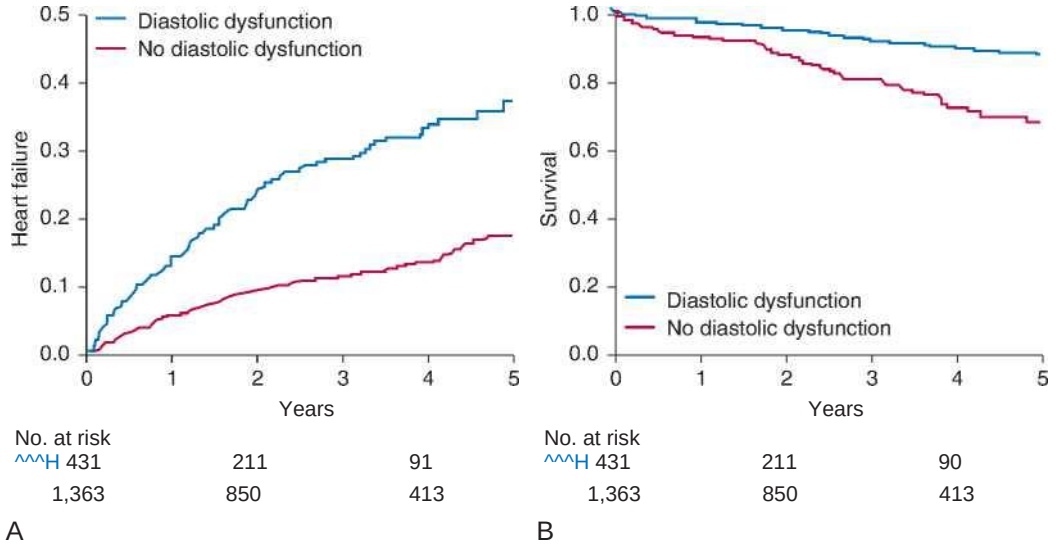


FIGURE 23-4 Kaplan-Meier analysis of diastolic dysfunction and subsequent heart failure (A) and mortality (B) in diabetic patients free of clinical HF at baseline. Diastolic dysfunction defined as passive transmitral LV inflow velocity to tissue Doppler imaging velocity of the medial mitral annulus during passive filling (E/e') ratio above 15. *(Modified from From AM, Scott CG, Chen HH: The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction: a population-based study, J* Am Coll Cardiol *55:300-305, 2010.)*

diabetul la pacienții cu IC a crescut semnificativ pe o perioadă de 20 de ani (3,8% pe an). [44] Alte studii au sugerat că prevalența diabetului poate fi și mai mare la pacienții spitalizați. Într-un registru mare de pacienți cu IC acută decompensată, 44% dintre pacienți aveau antecedente de diabet. [45] În mod similar, la persoanele spitalizate cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție (FE) normală, 33% până la 46% dintre indivizi au avut diabet. [46,47] Prevalența DZ în studiile clinice cu IC variază de la 20% la 36%, în funcție de populația de pacienți studiată. [48-53] Este important să recunoaștem că unele persoane cu diabet pot fi excluse din studiile clinice din cauza excluderii anumitor afecțiuni comorbide (cum ar fi disfuncția renală semnificativă).

Prevalența diabetului zaharat în populațiile cu IC poate fi și mai mare atunci când are loc un screening sistematic al diabetului și sunt identificați indivizi cu diabet nerecunoscut anterior. Într-o cohortă de pacienți în ambulatoriu cu insuficiență arterială sistolica care au fost supuși testelor sistematice de toleranță la glucoză orală, aproape 20% dintre indivizii fără un diagnostic prealabil de diabet s-au dovedit a avea diabet nou diagnosticat. [54]

DIABET INCIDENT LA PACIENȚI CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Dovezile tot mai mari sugerează, de asemenea, că IC în sine poate fi considerată o stare rezistentă la insulină și că pacienții cu IC stabilită prezintă un risc crescut de a dezvolta diabet. La pacienții nediabetici cu IC înscriși în programul Candesartan în insuficiență cardiacă: evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM) [55] și Studiul Eplerenone în Spitalizarea și Supraviețuirea Pacienților Ușori în insuficiența cardiacă (EMPHASIS-HF), [56] incidența diabetului zaharat a fost de aproximativ 28 de cazuri și, respectiv, 21 de cazuri la 1000 pacient-ani de urmărire, o incidență care este mai mare decât ratele de incidență descrise la adulții americani neselectați cu vârsta cuprinsă între 45 și 79 de ani (rate de incidență estimate 12,4 până la 13,5/1000 pacient-ani). [57] Motivele potențiale pentru această asociere între IC și rate mai mari de diabet incident nu au fost bine stabilite. Predictorii clinici ai diabetului zaharat incident la pacienții cu IC includ creșterea masei corporale

indicele și circumferința taliei, creșterea alanin - aminotransferazei (ALT) serice, creșterea nivelului de glucoză sau HbA1c, terapie cu diuretice, terapie cu digoxină, concentrație scăzută a creatininei serice și o clasă mai severă de New York Heart Association (NYHA). [55,58,59] Alte explicații potențiale pentru ratele mai mari de diabet la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilită includ activarea neurohormonală crescută care promovează rezistența la insulină atât a scheletului, cât și a miocardului. [60] Datele experimentale au demonstrat, de asemenea, că activarea simpatică în IC poate contribui la rezistența la insulină prin reglarea în sus a expresiei p53 în țesutul adipos și inflamația adipoasă și lipoliza asociate. [61]

DIABETUL ȘI REZULTATELE ADVERSE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACA

Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă

Studii multiple au demonstrat că prezența diabetului la pacienții cu IC stabilită este asociată cu rate mai mari de spitalizare viitoare pentru IC decât la pacienții cu IC fără diabet (Fig. 23-5). [62] De exemplu, în programul Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction (CHARM) , ratele de spitalizare IC la pacienții cu diabet zaharat au fost de aproximativ două ori mai mari decât ratele la cei fără diabet (139,3 față de 68,2 spitalizări IC/1000 pacient-ani). [50] Alte studii IC au demonstrat, de asemenea, rate semnificativ crescute de spitalizare IC la pacienții cu diabet, comparativ cu cei fără diabet. [49,51,53,63] La supraviețuitorii infarctului miocardic acut (IM) complicat de disfuncție VS sau simptome de IC, diabetul este, de asemenea, asociat cu rate de aproximativ două ori mai mari de spitalizare ulterioară pentru IC. [48,52,64] Ratele crescute de spitalizare IC după infarct miocardic apar în ciuda dimensiunii infarctului și FEVS similare la momentul inițial la pacienții cu și fără diabet și nicio creștere sau reducere mai mare a volumului sistolic în timp la pacienții cu diabet, comparativ cu cei fără diabet. [65,66]

La pacienții internați cu IC acută decompensată, diabetul este asociat independent cu o spitalizare mai lungă. [67]

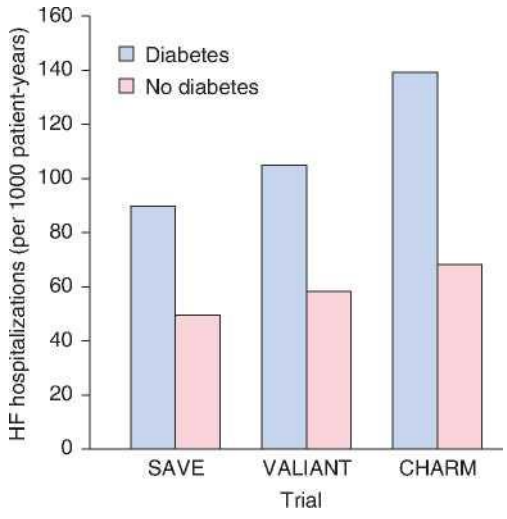


FIGURE 23-5 Hospitalizations in HF patients with and without diabetes. Rate of heart failure hospitalizations per 1000 patient-years. CHARM = Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; SAVE = Survival and Ventricular Enlargement; VALIANT = Valsartan in Acute Myocardial Infarction. *(Modified from Nasir S, Aguilar D: Congestive heart failure and diabetes mellitus: balancing glycemic control with heart failure improvement,* Am J Cardiol *110:50B-57B, 2012.)*

Mortalitatea

Dezvoltarea IC la o persoană cu diabet este asociată cu un risc semnificativ crescut de deces în comparație cu persoanele diabetice care rămân fără IC. Într-un studiu efectuat la persoane mai în vârstă (65 ani), IC incidentă a fost asociată cu o supraviețuire semnificativ redusă în comparație cu acei indivizi diabetici care au rămas liberi de IC (rata mortalității 32,7/100 ani persoană , respectiv 3,7/100 ani persoană; HR de deces 10,6, IC 95% 10,3)-4-6 (Fig. 0,29). [14] Într-o analiză mai recentă a aproape 8000 de persoane cu diabet, IC prevalentă a fost asociată cu un risc de deces cu 69% mai mare în comparație cu persoanele diabetice fără IC. [68]

În ambele studii epidemiologice [44 , 69 – 71] și analize ale -studiilor clinice ale pacienților cu IC stabilită, [42 , 48 , 50 , 52 , 72 – 75] indivizii cu diabet au o mortalitate crescută în comparație cu indivizii fără diabet (Tabelul 23-3 ; Fig. 23-7).
Atât mortalitatea CV, cât și mortalitatea non-CV sunt crescute

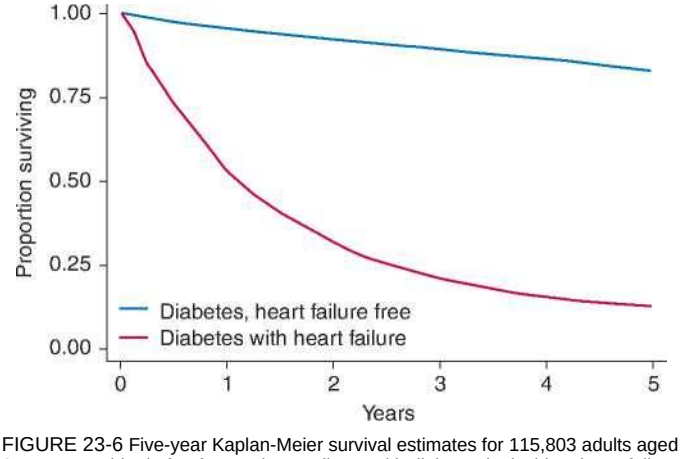


FIGURE 23-6 Five-year Kaplan-Meier survival estimates for 115,803 adults aged 65 years or older in fee-for-service Medicare with diabetes by incident heart failure status. *(Modified from Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al: Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes,* Diabetes Care *27:699-670, 2004.)*

la pacienții cu IC cu diabet, comparativ cu pacienții cu IC fără diabet. [43 , 50 , 69] Într-o meta-analiză contemporană a 31 de studii cu mai mult de 41.000 de pacienți cu IC, diabetul zaharat a fost asociat independent cu mortalitatea totală (HR 1,41, 95% CI 1,35-1,47) și moartea CV (1,51, 95% CI 1,41-1,62). [43] În plus, incidența fiecărei modalități de deces CV (adică decesul prin IM, moarte subită, IC și accident vascular cerebral) este crescută la cei cu diabet, comparativ cu cei fără diabet. [50] Utilizarea insulinei a fost asociată cu o mortalitate crescută la pacienții diabetici cu IC stabilită, [52 , 72 , 76.] deși, așa cum s-a descris mai devreme, aceasta poate fi o reflectare a severității bolii diabetului, mai degrabă decât un mediator direct.

La persoanele cu diabet zaharat și IC stabilită, relația dintre controlul glicemic și mortalitate rămâne prost înțeleasă. Mai multe studii au demonstrat o relație paradoxală (relație în formă de U sau inversă) între nivelurile de HbA1c și mortalitate la pacienții cu diabet zaharat și IC. [77 – 79] Într-un studiu pe 5815 pacienți cu IC ambulatoriu care au primit tratament medical pentru diabet, persoanele cu un control glicemic modest (HbA1c peste 7,1% până la 7,8%) au avut o mortalitate mai mică în comparație cu indivizii ale căror niveluri de HbA1c au fost fie mai mari, fie mai mici (Fig. 23-8). [77] În cohortele mai mici de indivizi diabetici cu insuficiență cardiacă sistolica avansată, nivelurile mai ridicate de HbA1c au fost asociate în mod paradoxal cu o supraviețuire îmbunătățită. [78 , 79] Explicația acestor rezultate în studiile observaționale nu este pe deplin înțeleasă, dar este posibil ca nivelurile mai scăzute de HbA1c la pacienții cu IC cu diabet să fie un marker al bolii mai severe sau al cașexiei cardiace sau să reflecte diferențe în caracteristicile inițiale. În plus , nu toate studiile au demonstrat o relație paradoxală între HbA1c și creșterea mortalității la pacienții cu IC; la 2412 participanți (dintre care 907 participanți aveau diabet zaharat) înscriși în studiul CHARM, nivelurile în creștere ale HbA1c au fost asociate cu un risc crescut de mortalitate totală, spitalizare IC și un rezultat compozit de deces CV sau spitalizare IC. [80] De notat, relația gradată dintre HbA1c și mortalitate a fost mai pronunțată la pacienții nediabetici înscriși în CHARM și nu a atins semnificație statistică pentru rezultatele morții CV (P pentru eterogenitate = 0,04) și mortalitatea totală în cohorta de pacienți cu IC cu diabet (P pentru eterogenitate = 0,008). [80]

Populație specială: femei

Unele studii au descoperit că prezența DZ poate avea un impact mai mare asupra structurii și funcției cardiace la femei decât la bărbați. [40 , 81] În studiul Framingham Heart Study, masa VS și dimensiunea atrială stângă au crescut în categoriile de înrăutățire a toleranței la glucoză și au fost mai izbitoare la femei decât la bărbați. [40] Alte studii nu au reușit să demonstreze o interacțiune între diabet și structura și funcția cardiacă la femei, comparativ cu bărbații. [37 , 82 , 83]

Studiile au sugerat, de asemenea, că diabetul poate fi asociat cu un risc mai mare de apariție a IC la femei decât la bărbați. În cadrul studiului Framingham Heart Study, diabetul zaharat a fost asociat cu un risc de patru ori mai mare de IC la femei, comparativ cu un risc de aproape două ori mai mare la bărbați. [1] Riscul atribuit populației pentru DZ a fost raportat ca 6% pentru bărbați și 12% pentru femei în cadrul studiului Framingham Heart Study. [2] În schimb, alte studii epidemiologice nu au demonstrat că riscul atribuit diabetului de apariție a IC incidentă este mai mare la femei decât la bărbați. [4 , 8]

TABELUL 23-3 Mortalitatea la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă stabilită (IC) în studiile și studiile clinice pe populație selectată

STUDIU	AN PUBLICARE	DIMENSIUNEA EȘANȚEI	RISC MULTIVARIAT AJUSTAT PENTRU DECES (COMPARAT CU PERSOANELE FĂRĂ DM)	COMENTARIU
Studii bazate pe populație				
Framingham [71]	1993	9405	Femei: HR 1,70 (95% CI 1,21-2,38) Bărbați: HR 0,99 (95% CI 0,70-1,40)	
Rotterdam [70]	2001	5540	HR ajustat în funcție de vârstă 3,19 (IC 95% 1,80-2,26)	
Comitatul Olmsted [44]	2006	665	RR 1,33 (IC 95% 1,07-1,66)	DM și fără CAD: RR 1,79 (IC 95% 1,33 până la 2,41) DM și CAD: RR 1,11 (IC 95% 0,81 până la 1,15)
Regatul Unit [69]	2013	1091	HR 1,72 (95% CI 1,29-2,28)	Asocierea dintre DZ și creșterea mortalității este similară la cei cu CMP ischemic și nonischemic.
Studii clinice				
SOLVD [73]	1991	6797 (FEVS redusă)	RR: 1,37 (95% CI 1,21-1,55) la cei cu CMP ischemic RR 0,98 (95% CI 0,76-1,32) la cei fără CMP ischemic	
DIAMANTUL [74]	2004	5491	RR 1,5 (95% CI 1,3-1,8) cohorta totală RR 1,4 (95% CI 1,3-1,6) bărbați RR 1,7 (95% CI 1,4-1,9) femei	Mortalitatea în exces asociată cu DZ a fost mai mare la femei decât la bărbați.
VLIANT [48]	2004	14.703 (IM acut și IC)	HR 1,43 (95% CI 1,29-1,59) cu DZ diagnosticat anterior HR 1,50 (95% CI 1,21-1,85) cu DZ nou diagnosticat	Persoanele cu DZ nou diagnosticat au avut o mortalitate similară la 1 an în comparație cu persoanele cu DZ diagnosticat anterior.
FERMECUL [50, 72]	2006	7500	HR (DM, fără insulină): 1,60 (95% CI 1,34-1,68) HR (DM, pe insulină): 1,80 (95% CI 1,56-2,08) HR (DM, FE conservat): 1,84 (95% CI 1,51-2,26) HR (DM, EF redus): 1,55 (IC 95% 1,38-1,74)	Asocierea dintre DZ și creșterea mortalității a fost similară între pacienții cu IC cu FEVS redusă și cei cu FEVS conservată. Asocierea dintre DZ și mortalitate nu a fost modificată de sex sau cauza IC.
I-PRESERVE [75]	2011	4128 (HF cu EF păstrat)	HR 1,43 (1,2; 1,60)	

CMP = Cardiomiopatie; DIAMOND = Danish Investigations of Arhythmia and Mortality on Dofetilide; I-PRESERVE = Irbesartan în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată; SOLVD = Studii ale disfuncției ventriculare stângi.

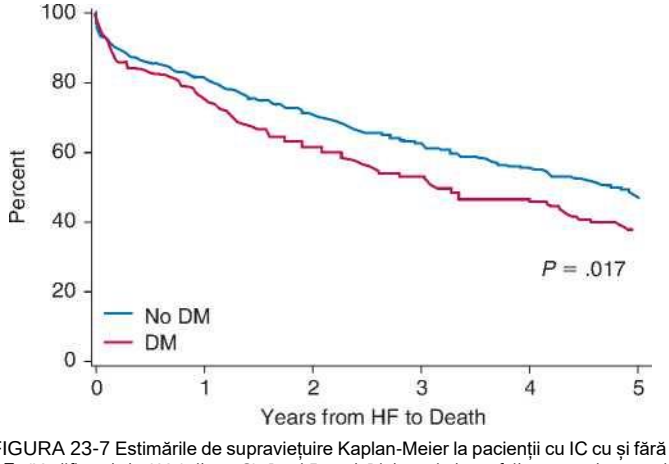


FIGURA 23-7 Estimările de supraviețuire Kaplan-Meier la pacienții cu IC cu și fără DZ. *(Modificat de la AM, Leibson CL, Bursi F, et al: Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population,* Am J Med *119:591-599, 2006.)*

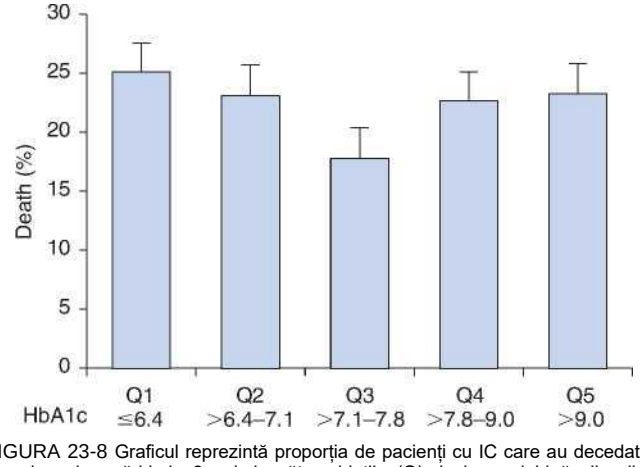


FIGURA 23-8 Graficul reprezintă proporția de pacienți cu IC care au decedat în timpul unei urmăriri de 2 ani de către chintile (Q) de hemoglobină glicozilată (HbA1c). Chi-pătrat global, *P* = 0,001. Barele de eroare indică 95% CI. *(Modificat din Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A: Relația dintre hemoglobina A1c și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă cu diabet,* J Am Coll Cardiol *54:422-428, 2009.)*

În populațiile cu IC stabilită, excesul de risc la pacienții diabetici poate fi deosebit de important la femei, [74] deși această constatare nu a fost observată în mod constant. [50] Într-o meta-analiză a peste 40.000 de pacienți cu IC, DM a fost un predictor puternic, independent al mortalității atât la bărbați, cât și la femei, dar prezența diabetului a atenuat efectul protector al sexului feminin asupra prognosticului general la femeile cu IC stabilită. [43]

Etiologia insuficienței cardiace

Deși unele studii au sugerat că diabetul poate avea o semnificație prognostică mai mare la persoanele cu IC din cauza prezenței bolii cardiace ischemice, [49, 73] aceste constatări nu au fost confirmate în alte studii. [44, 50, 69]

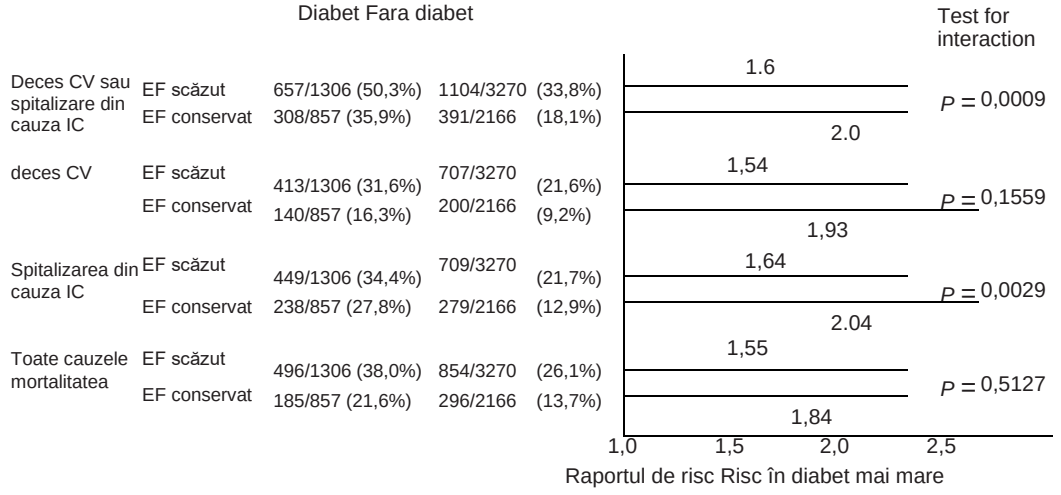


FIGURA 23-9 HR ajustată a diferitelor rezultate asociate diabetului. Barele orizontale reprezintă 95% CI. *(Modificat din MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al: Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fracction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program,* Eur Heart J *29:1377-10085,).*

Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată

Așa cum s-a descris anterior, anomaliile de creștere a masei VS, creșterea dimensiunii atriului stâng și anomalii Doppler diastolice sunt frecvent prezente la persoanele cu diabet zaharat, iar aceste anomalii diastolice sunt asociate cu rate mai mari de IC (vezi Fig. 23-4). [41] În studiul Framingham Heart Study, diabetul a fost un factor de risc atât pentru IC sistolică, cât și pentru IC cu FE conservată. [84] La pacienții cu IC cu FE conservată, prezența diabetului zaharat este asociată cu o mortalitate crescută, [47 , 50 , 75 .] iar riscul crescut de mortalitate asociat diabetului zaharat este similar la pacienții cu IC cu FEVS conservată comparativ cu pacienții cu FEVS redusă. [47 , 50] Diabetul pare să confere un risc mai mare de spitalizare pentru IC la pacienții cu IC cu FEVS conservată, comparativ cu cei cu FE scăzută. În programul CHARM, HR ajustat pentru spitalizarea IC la pacienții diabetici față de cei nediabetici a fost 1,64 (95% IC 1,44-1,86) la pacienții cu FE scăzut și 2,014 (95% IC 1,68-2,07) la pacienții cu FE conservată (Fig. 23-9). [50]

REZUMAT

Mai multe studii au demonstrat că DZ este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a IC la o varietate de populații. Prevalența IC la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 este mai mare decât estimările în populația generală, iar ratele de prevalență cresc odată cu vârsta și cu alte afecțiuni comorbide. La pacienții cu IC stabilită, diabetul poate fi prezent în 12% până la 40%, iar apariția acestuia poate fi și mai mare în populații precum cele cu IC acută decompensată. Prevalența diabetului la pacienții cu IC poate fi și mai mare atunci când se efectuează screening sistematic pentru diabet. Este important de menționat că coexistența diabetului și a IC este asociată cu o mortalitate și morbiditate crescute în comparație cu pacienții cu IC fără diabet sau cu pacienții diabetici fără IC. Acest pericol crescut este observat pe tot spectrul HF, inclusiv HF cu EF conservat și HF cu EF redus.

Referințe

1. Kannel WB, McGee DL: Diabet și boli cardiovasculare. Studiul Framingham, *JAMA* 241:2035 – 2038, 1979.
2. Levy D, Larson MG, Vasan RS și colab.: Progresia de la hipertensiune la insuficiență cardiacă congestivă, *JAMA* 275:1557 – 1562, 1996.
3. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R și colab.: Factori noi de risc metabolic pentru insuficiența cardiacă incidentă și relația lor cu obezitatea: studiul MESA (Studiul multietnic al aterosclerozei), *JAm Coll Cardiol* 51:1775 – 1783, 2008.
4. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al: Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă la bărbați și femei din SUA: Studiu de urmărire epidemiologică NHANES I, *Arch Intern Med* 161:996 – 1002, 2001.
5. Agarwal SK, Chambless LE, Ballantyne CM și colab.: Predicția insuficienței cardiace incidente în practica generală: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), *Circ Heart Fail* 5:422 – 429, 2012.
6. Goyal A, Norton CR, Thomas TN și colab.: Predictorii insuficienței cardiace incidente într-o populație mare asigurată: un studiu de urmărire pe un milion de persoane pe an, *Circ Heart Fail* 3:698 – 705, 2010.
7. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE și colab.: Incidența insuficienței cardiace congestive în diabetul de tip 2 : o actualizare, *Diabetes Care* 27:1879 – 1884, 2004.
8. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP și colab.: Predictorii insuficienței cardiace congestive la vârstnici: Studiul de sănătate cardiovasculară, *JAm Coll Cardiol* 35:1628 – 1637, 2000.
9. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, et al: Diabet, control glicemic și insuficiență cardiacă cu debut nou la pacienții cu boală coronariană stabilă: date din studiul inimii și sufletului, *Diabetes Care* 33:2084 – 2089, 2010.
10. Lewis EF, Solomon SD, Jablonski KA și colab.: Predictorii insuficienței cardiace la pacienții cu boală coronariană stabilă: un studiu PEACE, *Circ Heart Fail* 2:209 – 216, 2009.
11. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E și colab.: Predictorii insuficienței cardiace printre femeile cu boală coronariană, *Circulation* 110:1424 – 1430, 2004.
12. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, et al: Insulin resistance and risk of congestive heart failure, *JAMA* 294:334 – 341, 2005.
13. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al: Asocierea hemoglobinei A1c cu insuficiența cardiacă incidentă în rândul persoanelor fără diabet: studiul Riscul de ateroscleroză în comunități, *Diabet* 59:2020 – 2026, 2010.
14. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al: Prevalența insuficienței cardiace, incidența și mortalitatea la vârstnici cu diabet, *Diabetes Care* 27:699 – 703, 2004.
15. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al: Control glicemic și insuficiență cardiacă printre pacienții adulți cu diabet, *Circulation* 103:2668 – 2673, 2001.
16. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG și colab: HbA 1c ca factor de risc pentru insuficiența cardiacă la persoanele cu diabet: studiul Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), *Diabetologia* 51:2197 – 2204, 2008.
17. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Asocierea glicemiei cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observațional prospectiv, *BMJ* 321:405 – 412, 2000.
18. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Rolul diabetului în insuficiența cardiacă congestivă: studiul Framingham, *Am J Cardiol* 34:29 – 34, 1974.
19. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR și colab.: Basal insulina and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia, *N Engl J Med* 367:319 – 328, 2012.
20. Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 352:837 – 853, 1998.
21. Kaul S, Bolger AF, Herrington D și colab.: Droguri de tiazolidindioná și riscuri cardiovasculare: un aviz științific de la Asociația Americană a Inimii și Fundația Colegiului American de Cardiologie , *JAm Coll Cardiol* 55:1885 – 1894, 2010.
22. Lago RM, Singh PP, Nesto RW: Insuficiență cardiacă congestivă și moarte cardiovasculară la pacienții cu prediabet și diabet de tip 2 cărora li se administrează tiazolidindione: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate, *Lancet* 370:1129 – 1136, 2007.
23. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG și colab.: Utilizarea pioglitazonei și insuficiența cardiacă la pacienții cu diabet de tip 2 și boli cardiovasculare preexistente: date din studiul PROactive (PROactive 08), *Diabetes Care* 30:2773 – 2778, 2007.
24. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H și colab.: Evenimente de insuficiență cardiacă cu rosiglitazonă în diabetul de tip 2: date din studiul clinic RECORD, *Eur Heart J* 31:824 – 831, 2010.
25. Guan Y, Hao C, Cha DR și colab: Thiazolidinediones extind volumul fluidului corporal prin stimularea PPARgamma a absorbției renale de sare mediată de ENaC, *Nat Med* 11:861 – 866, 2005.
26. Narang N, Armstead SI, Stream A și colab.: Evaluarea structurii și funcției cardiace la pacienții fără și cu edem periferic în timpul tratamentului cu rosiglitazonă, *Diab Vasc Dis Res* 8:101 – 108, 2011.

27. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP și colab.: Efectele scăderii intensive a glucozei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 358:2545 – 2559, 2008.
28. Frye RL, August P, Brooks MM, et al: Un studiu randomizat de terapii pentru diabetul de tip 2 și boala arterei coronariene, *N Engl J Med* 360:2503 – 2515, 2009.
29. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY și colab.: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabet and chronic kidney disease, *N Engl J Med* 361:2019 – 2032, 2009.
30. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral – actualizare 2013: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 127:e6 – e245, 2013.
31. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G și colab.: Asocierea dintre anomalii de glucoză și insuficiență cardiacă în studiul de la Reykjavik, *Diabetes Care* 28:612 – 616, 2005.
32. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR și colab.: Insuficiența cardiacă congestivă în diabetul de tip 2: prevalență, incidență și factori de risc, *Diabetes Care* 24:1614 – 1619, 2001.
33. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ și colab.: Prevalența ridicată a insuficienței cardiace necunoscute anterior și a disfuncției ventriculare stângi la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabetologia 2012* .
34. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ și colab.: Epidemiologia disfuncției sistolice ventriculare stângi „ asimptomatice ” : implicații pentru screening, *Ann Intern Med* 138:907 – 916, 2003.
35. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ și colab.: Istoria naturală a disfuncției sistolice ventriculare stângi asimptomatice în comunitate, *Circulation* 108:977 – 982, 2003.
36. Devereux RB, Bella JN, Palmieri V, și colab: Disfuncția sistolica ventriculară stângă într-un eșantion biracial de adulți hipertensivi: Studiul Rețeaua de epidemiologie genetică a hipertensiunii (HyperGEN), *Hypertension* 38:417 – 423, 2001.
37. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al: Impactul diabetului zaharat asupra structurii și funcției cardiace: studiul inimii puternice, *Circulation* 101:2271 – 2276, 2000.
38. Galderisi M: Disfuncție diastolică și cardiomiopatie diabetică: evaluare prin ecocardiografie Doppler, *J Am Coll Cardiol* 48:1548 – 1551, 2006.
39. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK și colab.: Efectul diabetului zaharat de tip 2 asupra geometriei ventriculului stâng și a funcției sistolice la subiecții hipertensivi: Studiul Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN), *Circulation* 103:102 – 107, 2001.
40. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ și colab.: Impactul intoleranței la glucoză și al rezistenței la insulină asupra structurii și funcției cardiace: diferențe legate de sex în studiul Framingham Heart Study, *Circulation* 107:448 – 454, 2003.
41. De la AM, Scott CG, Chen HH: Dezvoltarea insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat și disfuncție diastolică preclinica, un studiu bazat pe populație, *J Am Coll Cardiol* 55:300 – 305, 2010.
42. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al: Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure, *Eur Heart J* 29:1224 – 1240, 2008.
43. Martinez-Selles M, Doughty RN, Poppe K și colab.: Gen și supraviețuire la pacienții cu insuficiență cardiacă: interacțiuni cu diabetul și etiologia. Rezultate din meta- analiza individuală a pacientului MAGGIC, *Eur J Heart Fail* 14:473 – 479, 2012.
44. Din AM, Leibson CL, Bursi F, et al: Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population, *Am JMed* 119:591 – 599, 2006.
45. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al: Caracteristicile și rezultatele pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare și observații preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE), *Am Heart J* 149:209 , -200216.
46. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM și colab.: Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă în prezența unei fracțiuni normale de ejecție a ventriculului stâng: rezultate ale Registrului de insuficiență cardiacă din New York, *JAm Coll Cardiol* 43:1432 – 1438, 2004.
47. Owan TE, Hodge DO, Herges RM și colab.: Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată, *N Engl J Med* 355:251 – 259, 2006.
48. Aguilar D, Solomon SD, Kober L și colab.: Diabet zaharat nou diagnosticat și cunoscut anterior și rezultatele de 1 an ale infarctului miocardic acut: studiul VALsartan în infarctul miocardic acut (VALIANT), *Circulation* 110:1572 – 150048, 2.
49. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P și colab.: Efectul diabetului zaharat asupra rezultatelor pacienților cu insuficiență cardiacă avansată în studiul BEST, *J Am Coll Cardiol* 42:914 – 922, 2003.
50. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra rezultatelor la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție scăzută și conservată: o analiză a Candesartanului în insuficiența cardiacă: Evaluarea programului de reducere a mortalității și morbidității (CHARM), *Eur Heart J* 29:1377 – 1385, 2008.
51. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, et al: Terapia de resincronizare cardiacă reduce riscul de evenimente cardiace la pacienții cu diabet înrolați în studiul multicentric de implantare a defibrilatorului automat cu terapie de resincronizare cardiacă (MADIT-CRT), *Circ Heart Fail* 4:332 – 338, 2011.
52. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra mortalității la pacienții cu infarct miocardic și disfuncție ventriculară stângă, *Arch Intern Med* 164:2273 – 2279, 2004.
53. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S și colab.: Diabetul zaharat, un predictor al morbidității și mortalității în studiile și registrul Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD), *Am J Cardiol* 77:1017 – 1020, 1996.
54. Egstrup M, Schou M, Gustafsson I, et al: Testarea orală a toleranței la glucoză într-o clinică de insuficiență cardiacă în ambulatoriu dezvăluie o proporție mare de pacienți diabetici nediagnosticați cu un prognostic advers, *Eur J Heart Fail* 13:319 – 326, 2011.
55. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ și colab.: Predictorii dezvoltării diabetului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în programul Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM), *Diabetes Care* 32:915 – 920, 2009.
56. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, et al: Eplerenone și diabet nou debut la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară: rezultate din Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), *Eur J Heart Fail* 14:909 – 915, 2012.
57. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Date și tendințe despre diabet. (Accesat 5 aprilie 2012, la www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig3.htm .).
58. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al: Efectele metoprololului și carvedilolului asupra diabetului preexistent și nou cu debut la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: date din Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET), *Heart* 93:968 – 973, 2007.
59. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al: Clasa funcțională la pacienții cu insuficiență cardiacă este asociată cu dezvoltarea diabetului, *Am J Med* 114:271 – 275, 2003.
60. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH: Mecanisme metabolice în insuficiența cardiacă, *Circulation* 116:434 – 448, 2007.
61. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, et al: inflamația țesutului adipos indusă de p53 este implicată critic în dezvoltarea rezistenței la insulină în insuficiența cardiacă, *Cell Metab* 15:51 – 64, 2012.
62. Nasir S, Aguilar D: Insuficiență cardiacă congestivă și diabet zaharat: echilibrarea controlului glicemic cu îmbunătățirea insuficienței cardiace, *Am J Cardiol* 110:50B – 57B, 2012.
63. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, et al: Asocierea dintre diabetul zaharat și rezultatele post-externare la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă: constatări din studiul EVEREST, *EurJ Heart Fail* 15:194 – 202, 2013.
64. Shah AM, Uno H, Kober L și colab.: Inter-relația dintre diabet și funcția sistolică a ventriculului stâng asupra rezultatului după infarct miocardic cu risc ridicat, *Eur J Heart Fail* 12:1229 – 1237, 2010.
65. Shah AM, Shin SH, Takeuchi M și colab: Funcția sistolica și diastolică a ventriculului stâng, remodelarea și rezultatele clinice la pacienții cu diabet zaharat după infarct miocardic și influența inhibării directe a reninei cu aliskiren, *Eur J Heart Fail* 14:185 – 192, 2012.
66. Solomon SD, St John Sutton M, Lamas GA, et al: Remodelarea ventriculară nu însoțește dezvoltarea insuficienței cardiace la pacienții diabetici după infarctul miocardic, *Circulation* 106:1251 – 1255, 2002.
67. Kapoor JR, Fonarow GC, Zhao X și colab.: Diabet, calitatea îngrijirii și rezultatele în spital la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă, *Am Heart J* 162:480 – 486 e3, 2011.
68. McEwen LN, Karter AJ, Waitzfelder BE, et al: Predictorii mortalității peste 8 ani la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD), *Diabetes Care* 35:1301 – 1309, 2012.
69. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, et al: Diabetul zaharat este asociat cu un prognostic advers în insuficiența cardiacă cronică de etiologie ischemică și non-ischemică, *Diab Vasc Dis Res* 10(4):330 – 336, 2013 Jul.
70. Mostred A, Cost B, Hoes AW, și colab.: The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study, *Eur Heart J* 22:1318 – 1327, 2001.
71. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB și colab.: Supraviețuirea după debutul insuficienței cardiace congestive la subiecții de la Fra mingham Heart Study, *Circulation* 88:107 – 115, 1993.
72. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al: Predictorii mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, *Eur Heart J* 27:65 – 75, 2006.
73. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH și colab.: Impactul prognostic al diabetului zaharat la pacienții cu insuficiență cardiacă în funcție de etiologia disfuncției sistolice ventriculare stângi, *JAm Coll Cardiol* 38:421 – 428, 2001.
74. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al: Influența diabetului și a interacțiunii diabet-gen asupra riscului de deces la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă congestivă, *J Am Coll Cardiol* 43:771 – 777, 2004.
75. Komajda M, Carson PE, Hetzel S și colab.: Factori asociați cu rezultatul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată: constatări de la Irbesartan în studiul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată (I-PRESERVE), *Circ Heart Fail* 4:27 – 35, 2011.
76. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC: Diabetul tratat cu insulină este asociat cu o creștere marcată a mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, *Am Heart J* 149:168 – 174, 2005.
77. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al: Relația dintre hemoglobina A1C și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă cu diabet, *JAm Coll Cardiol* 54:422 – 428, 2009.
78. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC: O relație inversă neașteptată între nivelurile de HbA1c și mortalitate la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă sistolică avansată, *Am Heart J* 151:91, 2006.
79. Tomova GS, Nimbal V, Horwich TB: Relația dintre hemoglobina A(1c) și rezultatele la pacienții cu insuficiență cardiacă cu și fără diabet zaharat, *Am J Cardiol* 2012.
80. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, și colab.: Nivelul hemoglobinei A1c ca factor de risc progresiv pentru deces cardiovascular, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: o analiză a programului Candesartan în insuficiența cardiacă: evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM), *Arch Intern Med* 168:10689 , 168:10694.
81. Henry RM, Kamp O, Kostense PJ și colab.: Masa ventriculară stângă crește odată cu deteriorarea toleranței la glucoză, în special la femei: independența creșterii rigidității arteriale sau a dilatației reduse mediată de flux: studiul Hoorn, *Diabetes Care* 27:522 – 529, 2004.
82. Bertoni AG, Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, et al: Cardiomiopatie diabetică și boală cardiovasculară subclinică: Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA), *Diabetes Care* 29:588 – 594, 2006.
83. Lee M, Gardin JM, Lynch JC și colab.: Diabet zaharat și funcția ventriculară stângă ecocardiografică la bărbați și femei în vârstă cu viață liberă: Studiul de sănătate cardiovasculară, *Am Heart J* 133:36 – 43, 1997.
84. Lee DS, Gona P, Vasan RS și colab.: Relația dintre patogeneza bolii și factorii de risc cu insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție conservată sau redusă: perspective din Studiul Framingham Heart Study al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge, *Circulation* 119:3070 – 3077, 2009.

24 Cardiomiopatie diabetică

Mediatori și mecanisme

Pavan K. Battiprolu, Zhao V. Wang și Joseph A. Hill

DOMENIUL PROBLEMEI, 290
DOVENTE EPIDEMIOLOGICE, 290
PATOFIZIOLOGIE ȘI MECANISME MOLECULARE, 291
Hiperglicemie și glucotoxicitate, 292
Hiperlipidemie și lipotoxicitate, 293
Hiperinsulinemie, insulina Rezistență și substrat alterat Metabolism, 293
Anomalii în Ca 2+ intracelular Homeostazia, 293
Disfuncția mitocondrială și Stresul oxidativ, 294
Dereglarea renină-angiotensinei Sistem, 295
Modulatori emergenti ai insulinei Semnalizarea și funcția cardiacă, 295
RĂSPUNS PROTEIN DESFĂTUT, 295
AUTOFAGIE, 296
STRATEGII DE TRATAMENT ACTUALE ȘI ȚINTE POTENȚIALE TERAPEUTICE, 297
Factori de transcripție forkhead, 297
Ținta rapamicinei la mamifere, 298
MicroARN, 298
Pim-1, 299
CONCLUZII ȘI PERSPECTIVĂ, 299
MULȚUMIRI, 300
REFERINȚE, 300

DOMENIUL PROBLEMEI

Boala de inimă este cel mai mare pericol neinfecțios pentru sănătate cu care s-a confruntat vreodată rasa umană. Aflată de câțiva ani în lumea dezvoltată, această epidemie se răspândește rapid pe tot globul. Ca un exemplu proeminent, se estimează că 5 milioane de americani au insuficiență cardiacă (IC), un sindrom cu o mortalitate la 5 ani de aproximativ 50%. [1] Într-adevăr, HF a rămas principala cauză de deces în țările industrializate timp de câțiva ani. În consecință, IC, rezultatul final al remodelării miocardului asociată bolii, este responsabilă pentru o povară uriașă a societății de morbiditate, mortalitate și cost.

Numeroase evenimente contribuie la creșterea IC, dar prevalența în creștere a diabetului este un contributor semnificativ . În primul rând, bolile cardiovasculare, inclusiv IC, sunt cauza principală de morbiditate și mortalitate la pacienții cu diabet (vezi și capitolul 23). Deși cauzele care stau la baza bolilor cardiace asociate diabetului sunt multifactoriale, a fost subliniată importanța disfuncției ventriculare independentă de boala coronariană (CAD) sau hipertensiunea arterială, o afecțiune numită *cardiomiopatie diabetică* . [2 - 4] Diabetul și comunitățile cardiovasculare au îmbrățișat conceptul de cardiomiopatie diabetică ca o entitate distinctă la începutul anilor 1970, când specimenele de autopsie de la pacienții diabetici cu nefropatie au evidențiat un proces miopatic în absența CAD epicardică. [5] De-a lungul anilor, s-au acumulat dovezi substanțiale că o cardiomiopatie diabetică specifică, discretă, distinctă de leziunea ischemică, există într-adevăr. Prevalența exactă, natura și cauza disfuncției cardiace direct atribuibile diabetului în sine au dat naștere unei dezbateri considerabile, în măsura în care boala este asociată cu numeroase comorbidități, inclusiv hipertensiune arterială, ateroscleroza coronariană și disfuncția microvasculară.

Stresul metabolic constant și neîncetat asupra inimii duce în timp la deteriorarea progresivă a structurii și funcției miocardice. Acest lucru sugerează că pot fi necesare intervenții terapeutice la începutul bolii, care vizează tulburări metabolice și structurale specifice. Acest lucru este deosebit de relevant deoarece controlul rigid al hiperglicemiei,
oricât de esențial pentru tratament, nu și-a îndeplinit speranțele de a beneficia semnificativ de morbiditate și mortalitate. [6] Cercetările recente și în curs de desfășurare privind mecanismele de control metabolic, rezistența la insulină și tulburările asociate diabetului prevestesc terapii noi menite să beneficieze cohorta de pacienți cu diabet zaharat în expansiune rapidă, un beneficiu cu un impact societal extraordinar. Terapiile actuale sunt insuficiente pentru a opri progresia IC. Dezvoltarea de noi terapii va necesita o mai bună înțelegere a evenimentelor moleculare care stau la baza remodelării cardiace patologice. Vor fi necesare lucrări substanțiale pentru a elucida rolul (rolul) mecanismelor moleculare specifice în patogeneza remodelării induse de diabet. Sperăm că perspectivele obținute din astfel de studii vor duce la identificarea țintelor terapeutice cu relevanță clinică.

DOVEZI EPIDEMIOLOGICE

Incidența și prevalența diabetului zaharat (DZ) cresc ambele rapid (vezi și Capitolul 1). [7] DZ afectează 350 de milioane de oameni din întreaga lume, iar Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a estimat că decesele cauzate de diabet se vor dubla între 2005 și 2030 (www.who.int/diabetes/en/). În cadrul acestei probleme de îngrijire a sănătății în creștere, de proporții la nivel mondial, diabetul zaharat de tip 2 legat de obezitate (T2DM) reprezintă mai mult de 90% din totalul diabetului diagnosticat la adulți. [8] Mai mult, mai mult de 60% dintre pacienții care prezintă boală cardiacă cronică simptomatică au o homeostazie anormală a glucozei (vezi și capitolul 23). [9 - 11] Pacienții cu DZ și boli cardiovasculare stabilite au un prognostic nefavorabil. De fapt, diabetul și rezistența la insulină sunt predictori puternici ai morbidității și mortalității cardiovasculare și fiecare este un factor de risc independent de deces la pacienții cu IC stabilită. [12]

Termenul de *cardiomiopatie diabetică,* deși este vag, se referă la manifestările multifactoriale ale insuficienței ventriculare stângi (LV) asociate diabetului, caracterizate atât prin funcție sistolică, cât și diastolică (Caseta 24-1). [13] Studiul Framingham Heart a arătat că bărbații cu diabet

Ö CASETA 24-1 Cardiomiopatie diabetică: caracteristici distinctive

Structural și Morfologic
Volum diastolic aproape normal
Masa ventriculară stângă crescută în raport cu volumul camerei
Grosimea peretelui crescută până la raza camerei
Hipertrofia miocardică
Fibroza miocardică
Acumularea lipidelor intramiocitare

Funcțional
Funcție diastolică a ventriculului stâng anormal (observată la 75% dintre pacienții diabetici asimptomatici) [146]
Funcția sistolică a ventriculului stâng compromisă
Elasticitate ventriculară redusă
Insuficiență cardiacă clinică

Date de la Boudina S, Abel ED: Diabetic cardiomyopathy revisited, *Circulation* 115:3213-3223, 2007.

au de două ori mai multe șanse de a dezvolta IC decât omologii lor nediabetici , iar femeile cu diabet au o creștere de cinci ori a ratei IC. Spectrul clinic al IC variază de la asimptomatice la simptome evidente în repaus. Diabetul complicat de hipertensiune arterială reprezintă un grup cu risc deosebit de ridicat pentru dezvoltarea IC. [14] Disfuncția diastolică este frecventă (prevalență > 50% în unele studii) și poate fi uneori asociată cu diabetul zaharat în absența hipertensiunii arteriale concomitente.

Studiile ecocardiografice confirmă că anomaliile diastolice apar la pacienții diabetici tineri care nu au complicații diabetice cunoscute. [15] Un studiu a raportat că pacienții cu diabet manifestă constatări timpurii ale funcției dis sistolice precedând modificările detectabile ecocardiografic ale fracției de ejecție VS. [15] Pacienții cu diabet zaharat care sunt, de asemenea, hipertensivi au o masă VS crescută în comparație cu omologii lor nediabetici, iar funcția VS poate fi de fapt hiperdinamică. [15]

FIZIOPAZIO ȘI MOLECULAR MECANISME

Un număr de mecanisme moleculare au fost propuse pentru a contribui la patogeneza cardiomiopatiei diabetice. [16_20] Cu toate acestea, dovezi pentru o legătură directă, cauzală între rezistența la insulină, un semn distinctiv al diabetului de tip 2,

iar disfuncția ventriculară nu a fost stabilită. Istoria naturală a cardiomiopatiei diabetice a fost împărțită în linii mari în două faze (Tabelul 24-1). [19] Deși prima fază reprezintă o adaptare fiziologică pe termen scurt la modificările metabolice ale diabetului, a doua fază implică modificări degenerative pe care miocardul nu le poate repara și care culminează în final cu - remodelare patologică ireversibilă.

Hormonul insulina este esențial pentru controlul - metabolismului intermediar, orchestrând utilizarea substratului pentru depozitare sau oxidare în toate celulele. [21] Ca rezultat, insulina are efecte profunde atât asupra metabolismului carbohidraților, cât și asupra lipidelor din organism, precum și influențe semnificative asupra metabolismului proteinelor. În consecință, tulburările în semnalizarea insulinei au efecte larg răspândite și devastatoare în numeroase țesuturi, inclusiv în sistemul cardiovascular. Insulina este principalul hormon pentru reglarea glicemiei și, în general, normoglicemia este menținută prin secreția de insulină reglată cu precizie. Este important de remarcat faptul că celula beta pancreatică normală se poate adapta la modificările cerinţelor de insulină circulantă; atunci când acțiunile din aval ale insulinei sunt îngreunate (de exemplu, în rezistența la insulină), pliul pan compensează prin reglarea pozitivă a funcției celulelor beta (hiperinsulinemie). Rezistența relativă la insulină apare atunci când acțiunile biologice ale insulinei sunt inadecvate atât pentru eliminarea glucozei în țesuturile periferice, cât și pentru suprimarea producției hepatice de glucoză. [22]

T2DM este caracterizat de hiperglicemie, hiperinsulinemie și obezitate, iar rezistența la insulină este o caracteristică cardinală. [2] Boala în sine apare dintr-o varietate de cauze, [24] inclusiv - dereglarea sensibilității glucozei sau a secreției de insulină (diabet cu debut la maturitate la tineri), distrugerea celulelor beta mediată autoimun (diabet zaharat de tip 1 [T1DM]) sau secreție compensatorie insuficientă de insulină în cazul rezistenței periferice la insulină sau DZ2, care reprezintă 90% din diabet zaharat. Aceste evenimente, care acționează printr-o varietate de mediatori, cum ar fi calciul intracelular alterat, creșterea speciilor reactive de oxigen (ROS), ceramidele , hexozaminele și produsele finale de glicație avansată (AGE), contribuie la patogeneza tulburării. [3] În plus, interacțiunea dintre funcția dereglată a celulelor endoteliale și fibroblaste contribuie, evidențiind etiologia multifactorială a diomiopatiei auto diabetice. Studii recente au evidențiat că tulburările transcripționale și metabolice în cadrul

TABLE 24-1 Natural History of Diabetic Cardiomyopathy

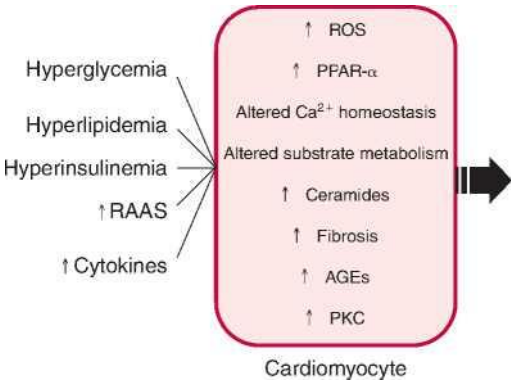
PHASE		MOLECULAR AND CELLULAR EVENTS	ALTERATIONS IN STRUCTURE AND MORPHOLOGY	MYOCARDIAL PERFORMANCE
I	Early	Metabolic disturbances: hyperglycemia, increased circulating free fatty acids, insulin resistance Altered Ca^{2+} homeostasis Endothelial dysfunction	Normal left ventricular dimensions, wall thickness, and mass	Impaired diastolic compliance with normal systolic function, or no obvious functional changes
	Middle	Cardiomyocyte injury, apoptosis, necrosis Activation of cardiac fibroblasts leading to myocardial fibrosis	Minor changes in structure: slightly increased heart mass, wall thickness, and/or ventricular dimensions Cardiomyocyte hypertrophy Insignificant myocardial vascular changes	Significant changes in diastolic and systolic function
II	Late	Hypertension Coronary artery disease Microangiopathy Cardiac autonomic neuropathy	Significant changes in structure: increased heart size, wall thickness, and mass Myocardial microvascular disease	Abnormal diastolic and systolic function

Data from Fang ZY, Prins JB, Marwick TH: Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications, *Endocr Rev* 25:543-567, 2004.

cardiomiocitele în sine sunt elemente importante în patogeneza tulburării, de asemenea. [25]

Conceptul de cardiomiopatie diabetică se bazează pe ideea că boala, DZ, este în sine un factor cheie care provoacă modificări la nivelurile moleculare și celulare ale miocitelor, culminând cu anomalii structurale și funcționale ale inimii. Cu alte cuvinte, mediul diabetic este toxic pentru miocit , dincolo de contribuțiile ischemiei (CAD) sau stresului de presiune (hipertensiune). În timp ce cauza cardiomiopatiei diabetice este multifactorială și incomplet caracterizată, s-au făcut progrese în ultimii ani în definirea mecanismelor subiacente (Fig. 24-1). [5] Ca rezultat, au fost propuse câteva ținte moleculare noi cu potențială relevanță terapeutică (Fig. 24-2).

Cardiomiocitele sunt capabile să metabolizeze un spectru de substraturi. Miocardul ca „omnivor metabolic" se bazează, în mod normal, pe metabolismul acizilor grași (AG) și al glucozei și, într-o măsură mai mică, lactat și corpi cetonici, pentru a produce adenozin trifosfat (ATP). [26] Aceste substraturi, totuși,



nu pot pătrunde în cardiomiocit prin simplă difuzie și trebuie preluate printr-un transport facilitat . Absorbția FA este mediată de FAT (translocaza acizilor grași; cunoscută și sub numele de grup de diferențiere 36 [CD36]) și

aportul de glucoză este realizat atât de GLUT-1 cât și de GLUT-

Diabetic cardiomyopathy

4 (tipurile de transportoare de glucoză 1 și 4). Ca răspuns la disponibilitatea nutrienților sau la creșterea activității cardiace, concentrațiile de insulină plasmatică cresc. [27] Aceasta, la rândul său, provoacă translocarea atât a GLUT-4, cât și a grăsimii în sarcolema miocitelor. Până în prezent, mai multe studii au implicat căi de semnalizare care reglează translocarea GLUT-4

FIGURE 24-1 The cause of diabetic cardiomyopathy is multifactorial. An overview of triggers, mediators, and consequences involved in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. AGEs = Advanced glycation end products; PKC = protein kinase C; PPAR-a = peroxisome proliferator-activated receptor alpha; RAAS = renin- angiotensin-aldosterone system. *(Modified from Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis,* Am J Cardiol *1972;30:595-602, 1972.)*

cu cei implicați în transportul FAT către sarcolemă. [27, 28] Cu toate acestea, în timpul dezvoltării rezistenței la insulină și a T2DM, FAT devine preferențial localizat pe sarcolemă, în timp ce GLUT-4 rămâne interiorizat. Această poziționare reciprocă a GLUT-4 și FAT este centrală pentru absorbția aberantă a substratului în inima diabetică, unde metabolismul FA este crescut cronic în detrimentul glucozei. [27, 28] Mai mult, dislipiemia declanșată de rezistența la insulină provoacă creșteri ale FA libere sistemice, care, la rândul lor, promovează absorbția și utilizarea grăsimilor în cardiomiocite. În plus, interacțiunea utilizării preferențiale a substratului este afectată de o varietate de alți mediatori, așa cum sa analizat anterior. [3]

Hiperglicemie și glucotoxicitate

Hiperglicemia, o consecință a scăderii combinate a clearance-ului glucozei plus creșterea gluconeogenezei hepatice, joacă un rol central în patogeneza cardiomiopatiei diabetice . La pacienții cu DZ2, producția endogene de glucoză este accelerată. [29] Deoarece această creștere are loc în prezența hiperinsulinemiei, cel puțin în stadiile incipiente și intermediare ale bolii, rezistența hepatică la insulină este o forță motrice a hiperglicemiei.

Hiperglicemia cronică promovează glucotoxicitatea, care - contribuie la leziuni cardiace prin mecanisme multiple, inclusiv efectele directe și indirecte ale glucozei asupra cardiomiocitelor , fibroblastelor cardiace și celulelor endoteliale. Hiperglicemia

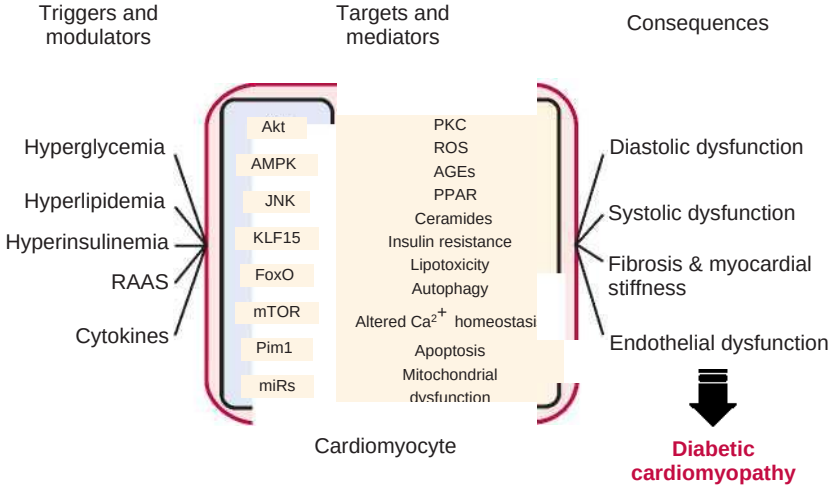


FIGURE 24-2 New molecular targets and their role in diabetic cardiomyopathy. An overview of triggers, mediators and consequences involved in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. AGEs = Advanced glycation end products; FoxO = forkhead box O protein; KLF = Kruppel-like factor; mTOR = mammalian target of rapamycin; PKC = protein kinase C; PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system.

cronică promovează supraproducția de ROS prin lanțul de transport de electroni, care poate induce apoptoza [30] și activează poli (adenozin difosfat-riboză) polimeraza 1 (PARP). Această enzimă mediază ribozilarea directă și inhibarea gliceraldehidei fosfat dehidrogenazei (GAPDH), deturnând glucoza din calea glicolitică către cascade biochimice alternative care participă la leziunile celulare induse de hiperglicemie. Acestea includ creșteri ale AGE și activarea hexozaminei

calea biosintetică, calea poliolului și protein kinaza C. [30, 31] Apoptoza indusă de hiperglicemie este stimulată de ROS, [32] PARP, [33] Varsta, [34] și aldozo reductază. [35] Hiperglicemia - contribuie, de asemenea, la modificarea structurii și funcției cardiace prin modificarea post-translațională a componentelor matricei extracelulare (de exemplu, colagenul) și modificarea expresiei și funcției atât a receptorului de rianodină (RyR), cât și a reticulului sarco(endo)plasmatic Ca^{2+} -ATPaza (SERCA), care contribuie, în agregat, la scăderea funcției sistolice și diastolice. [30]

Hiperlipidemie și lipotoxicitate

Îmbunătățirea sintezei lipidelor în hepatocite și creșterea lipolizei în adipocite duc împreună la creșterea FA și trigliceridele circulante (TG) la pacienții cu diabet zaharat. De asemenea, insulina stimulează transportul FA în cardiomiocite. [36] Astfel, combinația de lipide circulante crescute plus hiperinsulinemia crește livrarea FA către celulele cardiace, care se adaptează rapid prin promovarea utilizării FA. Cu toate acestea, dacă livrarea FA depășește capacitatea oxidativă a celulei, FA se acumulează intracelular, promovând lipotoxicitatea. [37]

Mai multe mecanisme majore contribuie la lipotoxicitatea cardiacă.

- *Generarea ROS.* Ratele mari de oxidare a FA măresc potențialul membranei mitocondriale, ceea ce duce la producerea de ROS, care în condiții fiziologice normale sunt îndepărtate de antioxidanți moleculari și enzime antioxidante. Cu toate acestea, apar deteriorarea cardiomiocitelor și moartea prin apoptoză dacă generarea de ROS depășește degradarea lor, ducând la acumularea de ROS (stres oxidativ). [38]
- *Producția de ceramide.* Acumularea de lipide intracelulare poate contribui direct la moartea celulelor în condiții în care FA nu sunt metabolizate. [39] Reacția palmitoil Coenzima A (CoA) cu serina duce la generarea de ceramide, o sfingolipidă care poate declanșa apoptoza prin inhibarea lanțului respirator mitocondrial. [40]
- *Rezistenta la insulina.* Diacilglicerolul, ceramida și acil-CoA gras pot activa fiecare o cale de semnalizare reglatoare negativă care implică protein kinaza atipică C- θ și I κB kinaza (IKK). Ambele kinaze, la rândul lor, stimulează fosforilarea serinei a substratului receptorului de insulină (IRS), afectând semnalizarea insulinei. [41]
- *Contractilitate afectată.* Acumularea intracelulară de FA poate declanșa deschiderea canalului K-ATP, ducând la scurtarea potențialului de acțiune. Aceasta, la rândul său, scade ciclul de lucru al canalului de $Ca^{2+ \text{ de tip L}}$, ducând la scăderea rezervelor de Ca^{2+} reticulare sarcoplasmice și la o contractilitate scăzută. [42] Astfel, absorbția și metabolismul ridicat de FA nu numai că stimulează acumularea intermediarilor de FA, ci și creșterea cererii de oxigen, provoacă decuplarea mitocondrială și generarea de ROS, scad sinteza ATP, induc disfuncția mitocondrială și declanșează apoptoza. Împreună, aceste evenimente participă în mod important la patogeneza cardiomiopatiei diabetice.

Hiperinsulinemie, rezistență la insulină și metabolizare alterată a substratului

Studiile clinice timpurii au raportat o asociere între hiperinsulinemia sistemică și dezvoltarea hipertrofiei cardiace. [43, 44] Mecanismele potențiale includ diafonia între semnalizarea dependentă de insulină și căile pro-creștere din inimă. De exemplu, cascada de semnalizare activată de insulină împărtășește elemente comune cu agoniștii de creștere neurohormonali factorul de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1) și angiotensina II (Ang II). [45] Aceste căi, la rândul lor, activează atât cascadele ERK, cât și fosfoinozitid 3-kinaza, Protein Kinaza B, ținta mamiferelor a rapamicinei (PI3K/PKB/Akt/mTOR), fiecare dintre acestea fiind implicată în reglarea creșterii celulare și a sintezei proteinelor. Activarea căii PI3K/PKB/Akt/mTOR) este asociată cu dezvoltarea hipertrofiei fiziologice, în timp ce semnalizarea ERK, împreună cu Protein Kinaza C, PKC; Factorul nuclear al celulelor T activate, căile NFAT (PKC și calcineurină/NFAT), declanșează hipertrofia patologică. [45] De asemenea, activarea sistemului nervos simpatic (SNS) și a sistemului renină angiotensină aldosteron (RAAS) au fost raportate fiecare în diabet, ceea ce duce la stimularea îmbunătățită atât a receptorului adrenergic, cât și a receptorului angiotensinei 1 (AT1). [19, 46] Hiperinsulinemia cronică poate crește Akt-1 miocardic indirect prin creșterea activării SNS [47] sau prin declanșarea căii Ang II. [48]

În inima normală, aproximativ două treimi din energia necesară pentru contractilitatea cardiacă provine din oxidarea FA , restul provine din metabolismul glucozei și lactatului. Prin contrast, în condiții de rezistență la insulină sau diabet, utilizarea glucozei miocardice este redusă semnificativ și o proporție mai mare de utilizare a substratului se schimbă la beta oxidarea FA. [49] Asociat cu reducerea consumului de glucoză de către miocardul diabetic este epuizarea proteinelor transportoare de glucoză GLUT-1 și GLUT-4. Într-adevăr, metabolismul alterat al substratului miocardic care favorizează FA față de glucoză ca sursă de energie a fost identificat ca o țintă metabolică de relevanță. Inima diabeticului se bazează pe oxidarea FA și nu este capabilă să treacă la glucoză, în ciuda necesarului său de consum mai mic de oxigen. În consecință, eficiența cardiacă , raportul dintre munca cardiacă și consumul de oxigen miocardic, scade; scăderea eficienței cardiace a fost raportată la oameni și animale de experiment cu diabet (Fig. 24-3). [16–18, 20]

Rezistența la insulină este definită ca stimularea diminuată dependentă de insulină a absorbției musculare a glucozei. [16–18, 20] Mecanismele de bază includ acumularea de FA, care afectează absorbția de glucoză mediată de insulină prin inhibarea IRS și Akt. Protein kinazele serină PKC- θ și IκB kinaza (IKK), care provoacă fosforilarea serinei IRS, sunt activate. [50] Fosforilarea și activarea PI3K și Akt sunt reduse, cu consecințe semnificative asupra efectelor metabolice ale insulinei în inimă. [51]

Anomalii în homeostazia intracelulară a Ca^{2+}

Controlul precis al homeostaziei intracelulare de Ca^{2+} este esențial pentru reglarea funcției și creșterii miocardice. [52] În timpul fiecărei bătăi ale inimii, Ca^{2+} intră în cardiomiocit prin canalele de tip L. Creșterea rezultată a $Ca^{2+ \text{ intracelular}}$ declanșează eliberarea suplimentară de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic/endoplasmatic (SR) prin RyR, ridicând nivelurile de Ca^{2+} din jurul sarcomerului. Legarea $Ca2^{+}$ la troponina C în aparatul contractil, la rândul său, inițiază încrucișarea actină-miozină și contracția miocardică. Recaptarea Ca^{2+} în SR de către sarco/reticulul endoplasmatic Ca^{2+} -ATPaza (SERCA) și scăderile consecutive ale $Ca^{2+ \text{ citoplasmatic}}$ permit relaxarea musculară. [52] Stresul oxidativ, acumularea de acetilcarnitine cu lanț lung și conținutul anormal de lipide ale membranei contribuie, de asemenea, la anomalii de manipulare a Ca^{2+} în cardiomiopatia diabetică. [18] Modificări ale funcției sau expresiei lui

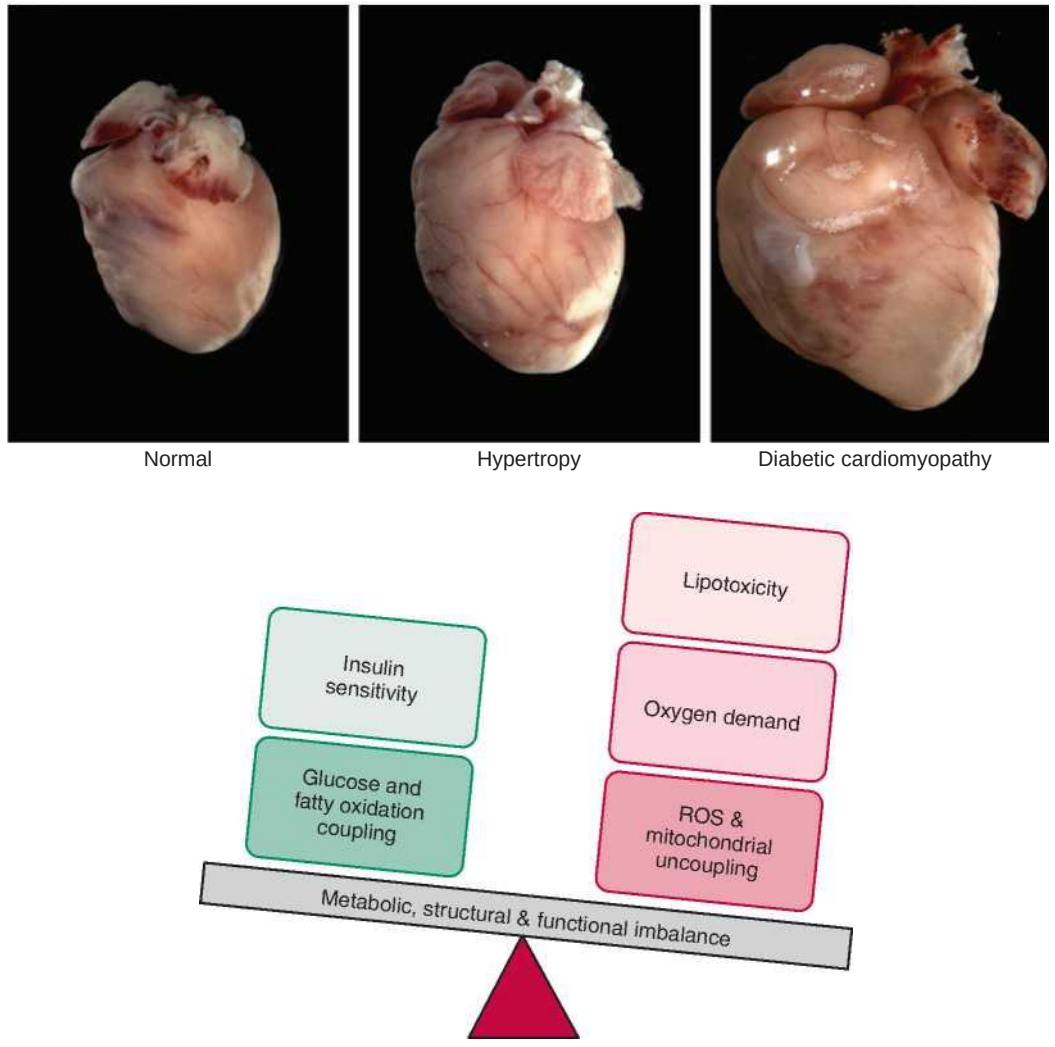


FIGURE 24-3 Metabolic events participating in diabetic cardiomyopathy. *Top,* Gross morphology of fixed mouse hearts collected over the course of exposure to high-fat diet. *Bottom,* Schematic depiction of key factors involved in metabolic, structural, and functional remodeling in diabetic cardiomyopathy.

SERCA, Na-K-ATPaza (adenozin trifosfataza sodiu-potasiu), schimbătorul Na^{+}/Ca^{2+} și RyR au fost observate fiecare în modelele animale de diabet zaharat, [52 - 55] iar supraexpresia cardiacă a SERCA îmbunătățește homeostazia și contracția Ca2 + la șoarecii diabetici. [57]

Disfuncția mitocondrială și stresul oxidativ

Disfuncția mitocondrială contribuie la progresia diabetului și a cardiomiopatiei diabetice. [58] Cu toate acestea, mecanismele prin care disfuncția mitocondrială contribuie la cardiomiopatia diabetică sunt puțin înțelese. În primul rând, generarea ROS mitocondrială indusă de hiperglicemie a fost implicată. [16 - 18 , 20] Metabolismul oxidativ mitocondrial este sursa majoră de producție de ATP în inimă. Acetil-CoA generat fie din oxidarea FA, fie din glicoliză este metabolizat în ciclul acidului tricarboxilic pentru a produce nicotinamidă adenină redusă cu dinucleotide (NADH) și flavin adenină redusă cu dinucleotide (FADH2). Acești purtători de electroni transferă electroni în lanțul de transport de electroni mitocondrial, unde sunt generate ATP și ROS. Generarea crescută de ROS în contextul unei oxidări ridicate de FA induce acumularea patologică de ROS și stresul oxidativ în consecință
și deteriorarea celulelor. [16 - 18 , 20] În plus, s-a raportat că p53 contribuie la disfuncția cardiacă în diabet prin promovarea consumului de oxigen mitocondrial, producerea de ROS și acumularea de lipide. [59] Gena SCO2 (sinteza citocromului c oxidazei 2) este o țintă transcripțională a p53, iar această proteină joacă un rol cheie în asamblarea complexului IV de respirație mitocondrială. Nakamura și colegii au raportat o creștere marcată a expresiei SCO2 cardiace la șoarecii diabetici, care a contribuit la creșterea ratei respirației mitocondriale. [59] Această activitate mitocondrială crescută declanșează o absorbție îmbunătățită a lipidelor care depășește capacitatea de oxidare mitocondrială, ceea ce duce la acumularea de lipide și producția crescută de ROS mitocondrial, culminând împreună cu disfuncția cardiacă. Rapoartele din unele studii sugerează, de asemenea, că hiperglicemia promovează producția de creșteri mediate de Rac1 ale nicotinamidei adeninei dinucleotide fosfat redus (NADPH) în plus față de ROS derivate din mitocondrii, [60] fiecare promovând apoptoza accelerată. Activarea NADPH oxidazei de către Rac1 poate induce remodelarea și disfuncția miocardică la șoarecii diabetici, [61] sugerând că aceste două molecule sunt ținte terapeutice relevante. Inhibarea ROS prin supraexprimarea enzimelor antioxidante protejează împotriva disfuncției mitocondriale și a cardiomiopatiei. [13]

Dereglarea sistemului renină-angiotensină Implicarea RAAS în patogeneza IC asociată diabetului este din ce în ce mai recunoscută. De exemplu, Ang II are acțiuni diverse și răspândite care afectează funcția cardiacă. [62] Ang II exercită, de asemenea, acțiuni asupra altor țesuturi sensibile la insulină, cum ar fi ficatul, mușchiul scheletic și țesutul adipos, unde are efecte asupra receptorului de insulină (IR), proteinelor IRS și efectorilor din aval PI3K, Akt și GLUT-4. [63] Mecanismele moleculare subiacente nu au fost elucidate definitiv, dar fosforilarea atât a proteinelor IR, cât și a proteinelor IRS-1 care contribuie la desensibilizarea acțiunii insulinei este bine stabilită. [63] Ang II are, de asemenea, efecte directe asupra cardiomiocitelor și fibroblastelor cardiace prin receptorii AT1, promovând hipertrofia și fibroza cardiacă. [64] Reglarea ascendentă a RAAS a fost descrisă și în diabet și este asociată cu dezvoltarea hipertrofiei și fibrozei cardiace. [65 , 66] În plus, disfuncția cardiacă în diabet poate fi atenuată prin inhibarea farmacologică a RAAS. [46] În plus, cardiomiocitele și celulele endoteliale din inimile persoanelor cu diabet zaharat și IC în stadiu terminal manifestă dovezi de stres oxidativ, apoptoză și necroză care se corelează cu activarea RAAS. [67 , 68]

Modulatori emergenti ai semnalizării insulinei și a funcției cardiace

Adipokinele

Din punct de vedere istoric, țesutul adipos a fost privit în mare măsură ca un depozit pentru surplusul de lipide, disponibil pentru mobilizare și utilizare în perioade de nevoie metabolică. Acum este recunoscut că adipocitele sintetizează și secretă o serie de citokine (adipokine) care joacă un rol semnificativ în diabetul de tip 2 și rezistența la insulină și interacționează cu majoritatea organelor din organism. Studiile de până în prezent s-au concentrat asupra efectelor adipokinelor în promovarea sau întârzierea progresiei de la sindromul metabolic la T2DM. Cu toate acestea, efectele expunerii pe termen lung la adipokinele circulante în diabet merită o explorare suplimentară.

leptina

Hormonul leptina este implicat în mare măsură în reglarea aportului alimentar, prin acțiuni în sistemul nervos central și - țesuturile periferice. Cu toate acestea, în ciuda investigațiilor ample asupra rolului leptinei în cardiomiopatia diabetică, controversele persistă. [69] În primul rând, s-a considerat că leptina exercită efecte dăunătoare asupra inimii, inclusiv inotropie negativă (mediată de oxid nitric produs endogen), - pertrofie (prin un răspuns autocrin la stimularea endotelinei-1 și Ang II) și eficiență cardiacă scăzută (mediată de creșterea oxidării FA și hidroliza TG). [18] Acum, dovezile emergente sugerează că leptina protejează inima de lipotoxicitate și de mediul relativ hipoxic asociat cu cardiomiopatia diabetică. Administrarea de leptină exogenă inversează atât disfuncția VS, cât și hipertrofia și este asociată cu o mortalitate îmbunătățită la șoarecii ob/ob cu deficit de leptină după 4 săptămâni de ligatură coronariană. [70] Deși nivelurile plasmatice crescute ale leptinei sunt în general predictori ai unui rezultat slab la pacienții cu CAD și IC, leptina poate proteja împotriva leziunilor de ischemie/reperfuzie, posibil prin mecanisme dependente de ERK1/2 și PI3K. [71] O posibilă explicație pentru aceste contradicții aparente este interacțiunea complexă dintre efectele provocării unui răspuns central, simpatic și acțiunile periferice ale leptinei. Dezlegarea acestor acțiuni multifactoriale va necesita atât inactivarea specifică cardiacă a receptorilor leptinei, cât și elucidarea efectelor leptinei asupra sistemului nervos central.

Adiponectina

Adiponectina este un hormon derivat din țesutul adipos care circulă la niveluri ridicate (5 până la 10 μ g/mL). Atât la om, cât și la rozătoare, nivelurile plasmatice de adiponectină se corelează pozitiv cu sensibilitatea la insulină și invers cu hipertensiunea arterială, hiperidemia labiilor și rezistența la insulină. [72] Adiponectina stimulează beta-oxidarea în mușchi și suprimă producția de glucoză în ficat, care împreună antagonizează sindromul metabolic și mențin homeostazia energetică a întregului organism. [73] S-a demonstrat că nivelurile scăzute de adiponectină circulantă se corelează cu risc crescut de infarct miocardic , CAD și IC. [74] Recent, au fost descoperite mecanismele care stau la baza acțiunilor adiponectinei asupra sistemului cardiovascular. Shibata și colegii au raportat că adiponectina provoacă efecte antihipertrofice în timpul remodelării cardiace; Animalele cu deficit de adiponectină manifestă un răspuns de creștere hipertrofic amplificat la constricția chirurgicală a aortei toracice (TAC). [75] În schimb, reconstituirea adenovirală a adiponectinei circulante restabilește răspunsul hipertrofic tipic la TAC prin activarea proteinei kinazei activate de adenozin monofosfat (AMPK). [75] Adiponectina poate atenua afectarea ischemiei/reperfuziei la nivelul miocardului prin activarea AMPK și a ciclooxigenazei 2. [76] Este interesant de observat că adiponectina a fost detectată în cardiomiocite, crescând posibilitățile atât de efecte autocrine, cât și de paracrine în miocard. [77] În plus, recent s-a demonstrat că tratamentul cu adiponectină poate crește nivelul de calciu intracelular în mușchi prin intermediul receptorului adiponectinic 1 [78] ; cu toate acestea, funcția adiponectinei în homeostaza cardiomiocitelor de calciu rămâne de elucidat.

Rezistina

Rezistinul este un hormon de 12 kD care circulă ca un complex de ordin înalt în plasmă. [79] Dovezi ample din studiile pe animale indică o acțiune proinflamatoare semnificativă a resistinei pentru a promova rezistența la insulină în diferite țesuturi. [80] Studiile epidemiologice au relevat o corelație pozitivă între nivelurile de rezistină circulantă și riscul de a dezvolta IC. [81] Studii recente sugerează că rezistina poate modula metabolismul glucozei , semnalizarea insulinei și performanța contractilă în inima diabetică. S-a raportat că rezistină afectează transportul glucozei în cardiomiocitele murine izolate și că este reglată prin întindere ciclică și șunt aorto-cav la modelele de rozătoare, sugerând că rezistina afectează funcția cardiacă. [18] Transducția adenovirală a resistinei în miocitele cardio de șobolan neonatal declanșează hipertrofie robustă cu expresie crescută a genelor hipertrofice. [82] Rezistinul este, de asemenea, asociat cu activarea căilor MAPK ERK1/2-p38 și cu fosforilarea crescută a serinei-636 a substratului 1 al receptorului de insulină (IRS 1). [82] Inducerea adenovirală a rezistinei în miocitele adulte reduce contractilitatea, posibil prin reducerea tranzitorilor $Ca2^{+}$. [82] Prin urmare, este probabil ca nivelurile ridicate de resis - staniu, așa cum se observă în diabet, să contribuie la afectarea funcției cardiace, posibil prin modificări ale metabolismului cardiac și inducerea rezistenței miocardice la insulină.

RĂSPUNS PROTEIN DESPLIAT

Până la 35% din proteinele celulare sunt sintetizate și asamblate în reticulul endoplasmatic (RE). [83] Plierea anormală a - proteinelor și acumularea excesivă de molecule procesate aberant au fost legate de patologia diferitelor boli, inclusiv cardiomiopatia diabetică.

Celulele au dezvoltat un sistem elaborat de control al calității pentru a se asigura că numai proteinele pliate corect ies din celulă. [84] Răspunsul proteic nepliat (UPR) este un mecanism conservat evolutiv pentru a face față și a ameliora stresul impus de proteinele pliate greșit. Când proteinele pliate greșit se acumulează în lumenul ER, celulele reacționează prin reglarea în sus a chaperonelor moleculare pentru a îmbunătăți capacitatea de pliere a proteinelor și degradarea proteinei asociată cu ER pentru a elimina moleculele desfășurate la nivel terminal. În mod concertat, translația proteinelor este atenuată pentru a scădea afluxul de noi molecule client în ER, creând astfel o fereastră de reparare pentru a restabili homeostazia. În cele din urmă, dacă stresul ER persistă, UPR poate declanșa moartea celulelor în beneficiul organismului. [85]

UPR este guvernat de trei ramuri distincte de traductoare de semnal (Fig. 24-4). [86] Când este declanșată UPR, kinaza reticulului endoplasmatic asemănător ARN-ului protein kinazei (PERK) este activată, care, la rândul său, fosforilează factorul asemănător E74 2alfa (eIF2α) . Acest eveniment de fosforilare, la rândul său, atenuează activitatea de inițiere a translației a eIF2a , scăzând astfel sarcina de lucru ER. Activarea celei de-a doua ramuri, enzima 1 care necesită inozitol (IRE1), stimulează îmbinarea neconvențională a proteinei 1 de legare a casetei X (XBP1) pentru a genera XBP1 îmbinat (XBP1s). XBP1s acționează ca un factor de transcripție pentru a regla o serie de însoțitori moleculari pentru a ajuta plierea în ER. În ceea ce privește al treilea braț, factorul de transcripție activator 6 (ATF6) este transportat la aparatul Golgi și procesat și activat de protează mediată.
clivaj. ATF6 funcționează apoi ca un factor de transcripție pentru a stimula expresia genelor care codifică pentru chaperonele ER.

Dovezile acumulate sugerează că stresul ER este implicat în patogeneza cardiomiopatiei diabetice. Markerii de stres ER, inclusiv proteina de legare (BiP), proteina omoloage C/EBP (CHOP) și PERK, sunt induși în inimă în modelele animale de diabet. [87, 88] Aceste constatări au fost confirmate ulterior în mai multe studii in vitro folosind celule H9c2 sau cardiomiocite neonatale în cultură. [88] Din punct de vedere mecanic, producția excesivă de ROS în inima diabetică provoacă anomalii de pliere a proteinelor în ER, ceea ce duce la UPR. [61, 87, 88] Unele dovezi sugerează că tratamentul cu antioxidanti poate ameliora cardiomiopatia și atenua activarea stresului ER, sugerând o legătură directă între cardiomiopatia diabetică, ROS și UPR. [87]

AUTOFAGIE

Autofagia este un proces de auto-alimentare care servește la susținerea funcției celulare în contextul lipsei de nutrienți. [89] Activitatea autop hagică bazală este indispensabilă pentru a recicla proteinele cu viață lungă și organelele defecte. Dereglarea autofagiei a fost implicată în diferite boli, inclusiv cancerul, bolile cardiovasculare și sindromul metabolic. [90]

Autofagia este un proces controlat elegant și extrem de dinamic (Fig. 24-5). Până în prezent, au fost identificate 32 de proteine legate de autofagie (ATG); aceste proteine reglează

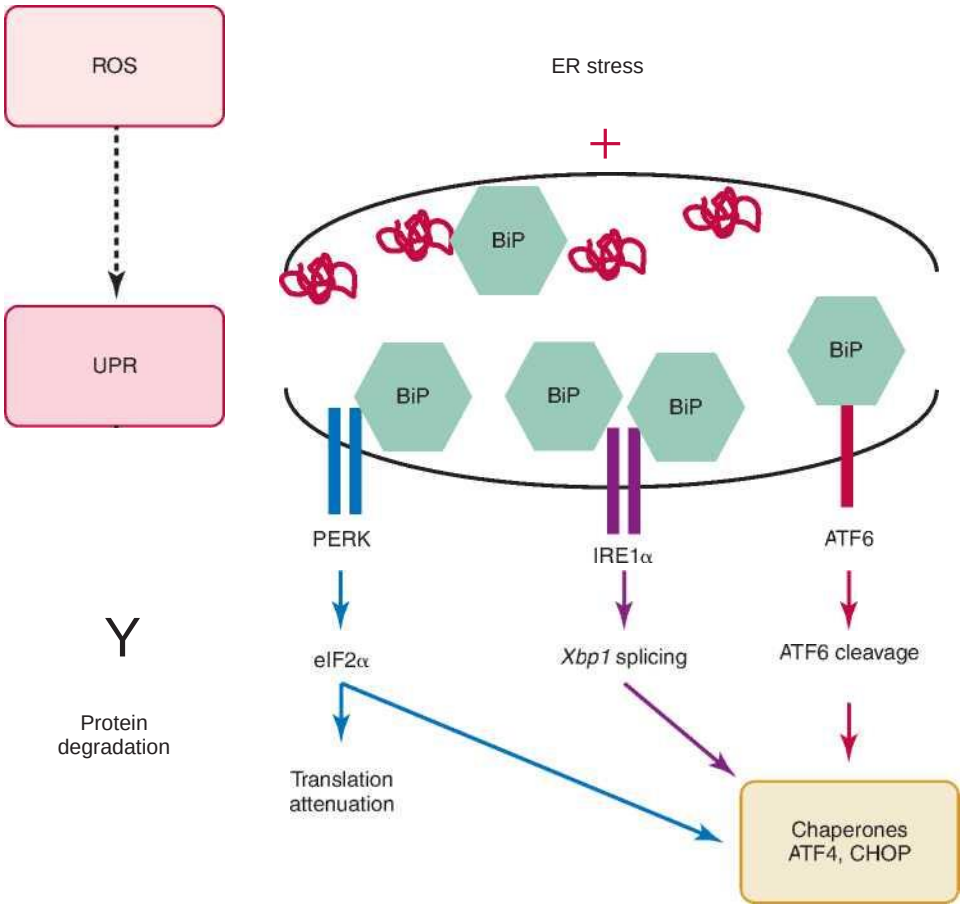


FIGURE 24-4 ER stress response. Schematic representations of three signaling transducers of the ER stress response. Under normal conditions, the ER-resident chaperone BiP (binding protein) interacts with the transducers and prevents their activation. Accumulation of misfolded protein in the ER releases BiP, triggering activation of protein kinase RNA– like endoplasmic reticulum kinase (PERK) and inositol-requiring enzyme 1 (IRE1)and activating transcription factor 6 (ATF6). CHOP = C/EBP homologous protein; eIF2a = eukaryotic initiation factor 2 alpha; Xbp1 = X-box binding protein 1.

FIGURA 24-5 Procesul autofagic. Autofagia este un proces conservat evolutiv de reciclare a proteinelor intracelulare și a organelelor care face față stresului metabolic și de pliere a proteinelor. O serie de gene legate de autofagie sunt implicate în acest proces dinamic și strâns reglementat. ATG = proteină legată de autofagie; PE = fosfatidiletanolamină.

inițierea și progresia autofagiei. [91, 92] Deprivarea de nutrienți promovează activarea unui complex de kinază ATG1-ATG13 și formarea membranei autofagice în curs de dezvoltare , fagoforul. Procesul de expansiune ulterior este reglat de doi complexe asemănătoare ubiquitinei, ATG5-ATG12 și ATG8-fosfatidiletanolamină. O porțiune a citosolului este înghițită în complexul membranar în creștere și, în cele din urmă, se formează o structură cu membrană dublă (autofagozom). Apoi, are loc fuziunea autofagozomului cu un lizosome , ceea ce duce la hidroliza conținutului înghițit de enzimele lizozomale. Elementele constitutive, inclusiv aminoacizii, lipidele și zaharurile, sunt eliberate în citosol pentru producerea de energie. În cele din urmă, ATG9 este implicat în recuperarea anumitor componente ale autolizozomului. Deși autofagia bazală este esențială, activitatea autofagică excesivă a fost legată de efecte adverse și răspunsuri dezadaptative. [93]

Autofagia a fost implicată în cardiomiopatia diabetică . Studiile timpurii au descoperit că hrănirea cu conținut ridicat de fructoză a cauzat daune ale diacului auto la șoareci, ceea ce s-a corelat cu o reglare semnificativă a autofagiei. [94] Cu toate acestea, un alt studiu folosind un model animal diferit a raportat constatări opuse; autocopia a fost scăzută în inimile de șoarece OVE26 diabetici. [95] Acești cercetători au arătat, de asemenea, că metformina a îmbunătățit semnificativ funcția cardiacă și a îmbunătățit răspunsul autofagic în inimă. [95] Un studiu ulterior din același grup a constatat că AMPK activ poate perturba Bcl-2-Beclin 1

complexă și deci stimulează autofagia. [96] Deși rolul autofagiei în cardiomiopatia diabetică rămâne evaziv, dovezile actuale sugerează că autofagia joacă un rol.

STRATEGII DE TRATAMENT ACTUALE ȘI ȚINTE POTENȚIALE TERAPEUTICE

Terapia specifică cardiomiopatiei diabetice nu există. Cu toate acestea, disecția fiziopatologiei cardiomiopatiei diabetice și a remodelării metabolice asociate bolii în inimă a progresat considerabil în ultimii ani. Ca rezultat, au apărut câteva mecanisme noi și ținte moleculare. Rolul central al rezistenței la insulină a miocitelor în patogeneza cardiomiopatiei sugerează că această cascadă de semnalizare este un punct de plecare logic pentru tratamentul țintit. În primul rând, schimbările stilului de viață, inclusiv dieta și exercițiile fizice, pot reduce incidența DZ2 și pot îmbunătăți sănătatea cardiovasculară. [97] În plus, medicamentele care îmbunătățesc controlul glicemic, cum ar fi metformina, medicamentul antidiabetic, care activează AMPK, pot conferi beneficii cardiovasculare. AMPK joacă un rol central în metabolismul de reglare a inimii și homeostazia energetică, iar activarea AMPK poate fi cardioprotectoră în condiții de stres ischemic. [98] Modulatorii căii incretinei, cum ar fi agoniștii peptidei-1 asemănător glucagonului (GLP-1), s-au sugerat a fi cardioprotectori, [99.] dar nu se știe dacă aceste efecte se extind la tratamentul cardiomiopatiei diabetice. Modulatori ai metabolismului liber FA (de exemplu, perhexilină, trimetazidină, ranolazină, amiodarona), unii identificați inițial ca medicamente antianginoase, au fost, de asemenea, sugerați a fi de beneficiu potențial și pot reduce lipotoxicitatea. [100] Resveratrolul, un activator al proteinei deacetilazei dependente de NAD Sirt1, scade glicemia și crește sensibilitatea la insulină, [101] iar Sirt1 reglează activitatea factorilor de transcripție FoxO. [102] În plus, Sirt1 modulează activitatea receptorului gamma coactivator 1 alfa activat de proliferatorul peroxizomului (PGC-1 a), care este implicat, printre altele, în biogeneza și funcția mitocondrială. [102] Activatori mai puternici ai Sirt1 sunt în curs de dezvoltare. În cele din urmă, terapia pe bază de celule și corecția genetică (prin transfer de gene bazate pe vector) a anomaliilor în cuplarea excitație-contracție cardiacă și semnalizarea insulinei apar ca potențiale strategii în tratamentul IC. [18]

Factori de transcripție Forkhead

Proteinele FoxO (Forkhead box-containing protein, subfamilia O) apar ca ținte importante ale acțiunii insulinei și a altor factori de creștere în miocard. [103, 104] Dovezi abundente demonstrează că trei membri ai subfamiliei FoxO (FoxO1, FoxO3, FoxO4) sunt esențiali pentru menținerea funcției cardiace și a reacției la stres. [103, 104] Factorii de transcripție FoxO reglează creșterea cardiacă și guvernează semnalizarea insulinei și metabolismul glucozei în inimă. [105, 106] Mai mult, lucrări recente au implicat activarea cronică a FoxOs în patogeneza cardiomiopatiei diabetice (Fig. 24-6). [25] Mai exact, inactivarea FoxO1 specifică cardiomiocitelor (FoxO1 KO) a salvat hipertrofia miocitelor indusă de dieta bogată în grăsimi (HFD) și scăderea asociată a funcției cardiace, păstrând în același timp capacitatea de răspuns la insulină a cardiomiocitelor. [25] Cardiomiocitele epuizate de FoxO1 au prezentat o schimbare în utilizarea substratului metabolic de la liber.

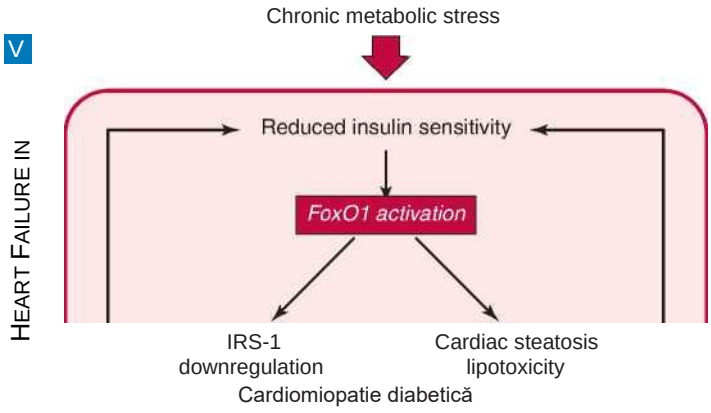


FIGURA 24-6 FoxO1. Rolul ipotetizat al FoxO1 în patogeneza cardiomiopatiei diabetice. *(Modificat din Battiprolu PK, Hojayev B, Jiang N şi colab. Activarea FoxO1 indusă de stres metabolic declanşează cardiomiopatia diabetică la şoareci,* J Clin Invest *122:1109-1118, 2012.)*

FA la glucoză și acumularea de lipide miocardice a fost redusă. [25] În plus, a fost demonstrată o legătură cauzală directă , prin care reglarea IRS-1 dependentă de FoxO1 a dus la tocirea semnalizării Akt și a rezistenței la insulină. Deși aceste constatări sugerează că activarea FoxO1 este un mecanism semnificativ care stă la baza cardiomiopatiei diabetice , o înțelegere aprofundată a țintelor moleculare specifice și a interacțiunii transcripționale dintre FoxO1 și IRS-1 va fi necesară pentru a muta această biologie către clinică.

FoxO a apărut recent ca un mecanism major care guvernează semnalizarea insulinei și metabolismul glucozei într-o varietate de țesuturi, inclusiv ficatul. [107 , 108] Activarea cronică a FoxO1 hepatic declanșează expresia dereglată a unei game largi de gene gluconeogenice, evenimente care contribuie la rezistența sistemică la insulină. [107 , 108] Este interesant de observat că - ștergerea concomitentă specifică ficatului atât a Akt1/2, cât și a FoxO1 la șoareci a restabilit adaptarea adecvată la stările de hrănire și de post, precum și acțiunea normală a insulinei pentru a suprima producția hepatică de glucoză. [107 , 108] În plus, tăcere FoxO1 hepatic a normalizat în mare măsură expresia genei gluconeogenezei , a scăzut concentrația de glucoză circulantă și a diminuat rata bazală a producției de glucoză la șoarecii diabetici rezistenți la insulină. [106 , 108] Astfel, inhibarea activității FoxO1 ar putea apărea ca o strategie promițătoare pentru ameliorarea caracteristicilor sindromului metabolic, cum ar fi hiperglicemia, hiperinsulinemia și rezistența la insulină. [107] Cu toate acestea, rolul FoxO1 în hipertrigliceridemie și steatoză hepatică, care însoțesc de obicei rezistența la insulină și hiperglicemia, justifică investigații suplimentare. [107 , 108] De asemenea, sa raportat că semnalizarea Notch1 poate acționa într-o manieră coordonată cu FoxO1 pentru a regla producția hepatică de glucoză, iar inhibarea farmacologică a cascadei Notch1 a sporit sensibilitatea la insulină la șoarecii obezi induși de dietă. [110]

Ținta rapamicinei la mamifere

Ținta mamiferelor a rapamicinei (mTOR) este o serină/treonin protein kinază care reglează creșterea și metabolismul celular și este dereglată în cancer și DZ. [111 , 112] mTOR cuprinde două complexe multiproteice: mTORC1,

care reglează căile implicate în traducerea și autofagia ARN-ului mesager (ARNm) și mTORC2, care reglează semnalizarea insulinei și alte procese celulare. Insulina și IGF-urile sunt activatori majori ai mTOR care semnalizează prin fosfoinozitid 3-kinaza (PI3K) și Akt. [113] De asemenea, AMPK, care este activat la epuizarea energiei, restricția calorică sau deteriorarea genotoxică, a fost implicată în inhibarea mTOR sensibilă la stres. [113 , 114] mTOR stimulează creșterea și anabolismul celular prin creșterea sintezei proteinelor și lipidelor prin activarea S6K (p70 protein ribozomal S6 kinaza), 4E-BP (proteina de legare a factorului de inițiere a translației eucariote 4E) și SREBP (proteina de legare a elementului de răspuns la sterol) [113 , 115 , 116.] și prin scăderea catabolismului autofagic prin inhibarea ATG1. [115] Activarea persistentă a mTOR a fost implicată în diverse patologii, inclusiv cancerul și patologiile metabolice legate de obezitate. [115] Sestrinele, un alt grup de proteine conservate sensibile la stres , sunt crescute prin acumularea de ROS, ceea ce duce la activarea JNK-urilor (kinaza N-terminală c-Jun) și FoxO-urilor. [117] În schimb, tăcerea sestrinei a dus la acumularea de trigliceride , disfuncție mitocondrială, degenerare musculară și disfuncție cardiacă, sugerând implicarea în reglarea feed-back negativă a mTOR. [117]

mTOR, împreună cu alte kinaze, cum ar fi JNK, fosforilează IRS-1 pe reziduurile de serină, ducând în cele din urmă la degradarea IRS-1. [118] Într-adevăr, ștergerea substraturilor mTOR, cum ar fi S6K1, este suficientă pentru a îmbunătăți sensibilitatea la insulină și pentru a prelungi durata de viață la șoareci. [119] Acest lucru sugerează că rapamicina, un inhibitor cunoscut al mTORC1, ar putea acționa într-un mod similar. În schimb, lucrările recente sugerează că tratamentul cronic cu rapamicin a afectat, mai degrabă decât a îmbunătățit, homeostazia glucozei. [120] Acest efect s-a dovedit a fi mediat de inhibarea mTORC2, provocând rezistența la insulină și afectarea homeostaziei glucozei, potențial prin blocarea Akt care răspunde la insulină. [120 , 121] Astfel, modulatorii fie ai mTOR (de exemplu, rapamicină), fie ai ramurilor distincte ale cascadei de semnalizare mTOR și țintele lor moleculare în aval (de exemplu, proteina legată de receptorul factorului de creștere 10 [GRB10]), [122 , 123.] sunt de interes ca puncte potențiale de atac terapeutic în bolile cardiace diabetice.

MicroARN-uri

MicroARN-urile (miARN-uri sau miR-uri) sunt ARN-uri mici, necodificați, cu o singură catenă, care reglementează expresia genelor , de obicei prin țintirea ARNm pentru degradare sau prin reprimarea translației proteinelor. În unele circumstanțe, miARN-urile reglează translația anumitor ARNm, în special în timpul opririi ciclului celular sau în celulele diferențiate terminal. [124] miARN-urile au fost identificate ca regulatori moleculari importanți care participă la multe funcții biologice. Cu toate acestea, acțiunile lor sunt complexe și nuanțate, deoarece vizează o gamă largă de transcrieri, adesea într-un grup de procese implicate într-un anumit eveniment biologic (de exemplu, fibroză, moarte celulară). Mai mult, miARN-urile doar ajustează fin, spre deosebire de a suprima în mod sincer,

acțiunile ARNm-urilor țintă.

Numeroase miARN sunt modificate în diabet. [124 - 127] De exemplu, miARN-urile 103 și 107 (miR-103 și miR-107) sunt regulatori negativi ai sensibilității hepatice la insulină, [129] și ambele sunt suprareglate în obezitate. Reducerea la tăcere a miR-103 și miR-107 salvează sensibilitatea la insulină la șoarecii obezi ob/ob și induși de dietă prin afectarea diferențierii adipocitelor. [129] Una dintre țintele pentru miR-103 și miR-107 este gena care codifică caveolina-1, proteina majoră a caveolelor,

invaginări ale membranei plasmatice îmbogățite cu lipide și colesterol. Caveolina-1 stabilizează caveolele și IR-urile asociate acestora, promovând semnalizarea insulinei. Prin reducerea nivelurilor de caveolina-1, miR-103 și miR-107 modifică stabilitatea și activarea IR. [129] Cu toate acestea, în timp ce ambele miARN-uri sunt puternic exprimate în mușchii cardiaci și scheletici, [130] rolul lor potențial în rezistența la insulină din inimă rămâne necunoscut.

miR-223 este un alt miARN care este regulat în mod constant în diabet, inclusiv în țesutul cardiac. [125] Expresia miR-223 crește absorbția bazală a glucozei în cardiomiocite, iar expunerea la insulină nu duce la creșteri suplimentare. [125] Această absorbție sporită a glucozei este cauzată de expresia crescută și de translocarea preferențială a membranei plasmatice a GLUT-4. [125] Deoarece GLUT-4 localizat pe membrană plasmatică este puternic reglat în jos în inimile diabetice, [131] creșterea expresiei miR-223 la pacienții diabetici ar putea fi un răspuns adaptiv pentru a restabili absorbția de glucoză.

Un raport recent a demonstrat că miR-208a specific cardiac reglează homeostazia energetică sistemică prin țintirea MED13, o subunitate a complexului mediator care controlează transcripția de către receptorii hormonali nucleari, inclusiv receptorul hormonului tiroidian. [132] Inhibarea farmacologică a miR-208a sau supraexpresia cardiacă a MED13 a crescut rata metabolică, a conferit rezistență la obezitate, a îmbunătățit homeostazia glucozei și a scăzut nivelurile de lipide plasmatice la șoareci. [132] Vor fi necesare cercetări suplimentare pentru a elucida mecanismele prin care MED13 modifică rata metabolică sistemică.

Modificările în manipularea calciului intracelular și afectarea activității SERCA2a sunt trăsături cardinale ale inimii defectuoase. Într-adevăr, terapia cu gene SERCA2a în inimile cu defecțiune îmbunătățește funcția cardiacă și reduce aritmiile in vivo. [133 , 134] Este interesant de remarcat faptul că - concentrațiile crescute de calciu citoplasmic în cardiomiocitele eșuate promovează activarea dependentă de CaMKK (protein kinaza kinază dependentă de calciu/calmodulină) a Akt, care la rândul său inhibă activitatea FoxO3a, ducând la reglarea în jos a miR-1, o țintă FoxO3a. [135] ARNm NCX-1 (schimbător de sodiu-calciu 1) este una dintre țintele principale ale miR-1, iar creșterea nivelurilor de NCX-1 poate contribui la manipularea greșită a calciului în HF. Terapia genică SERCA2a a restabilit nivelurile de calciu din cardiomiocite de la inimile care nu suferă, normalizând activitatea Akt și FoxO3a și nivelurile de miR-1 și NCX-1. [135] În mod colectiv, aceste studii ridică perspectiva că modificarea expresiei miARN poate oferi noi oportunități de intervenție terapeutică în cardiomiopatia diabetică și alte boli cardiace.

Pim-1

Pe lângă homeostazia alterată a calciului, reglarea în jos a factorilor de semnalizare pentru supraviețuire a fost, de asemenea, implicată în cardiomiopatia diabetică. [136] Pim-1 (locul de integrare proviral pentru virusul leucemiei murine Moloney 1) este o serină/treonin protein kinază care modulează SERCA și promovează supraviețuirea și funcționarea miocitelor cardio. [136 , 137] Pim-1 este suprareglat în inimile în deficiență, potențial ca o încercare ineficientă, ultimă, de a păstra funcția cardiacă. [138] Este interesant de observat că Pim-1 este reglat în jos în faza inițială a diomiopatiei auto diabetice și continuă să scadă, ducând la disfuncție contractilă severă și IC. [136] În plus, Pim-1 este reglat pozitiv de STAT3 (transductor de semnal și activator al transcripției 3) și Akt, [137] ambele sunt subreglate în cardiomiopatia diabetică. [139] Atât STAT3 cât și Akt acționează ca modulatori ai insulinei și a stării nutriționale în inimă. [140] Pe de altă parte, Pim-1 este inactivat de proteina fosfataza 2A (PP2A) [141] și este o țintă a miR-1. [142] S-a propus că nivelurile intracelulare crescute de ceramidă în miocardul diabetic ar putea explica parțial pre gularea PP2A, [141.] contribuind la diminuarea Pim-1.

Pim-1 este, de asemenea, implicat în promovarea supraviețuirii cardiomiocitelor prin activarea Bcl2 (limfom cu celule B 2) și fosforilarea sau inhibarea promotorului de moarte asociat Bcl-2 (BAD) și în menținerea integrității mitocondriale. [137 , 143] În plus, Pim-1 crește activitatea proliferativă a celulelor progenitoare cardiace prin inducerea expresiei c-Myc, nucleostemină, ciclină E și fosforilării p21. [144 , 145] Prin urmare, este tentant să se speculeze că acumularea de modificări în activatorii Pim-1 din amonte [139] iar reglarea în sus a inhibitorilor Pim-1, cum ar fi PP2A și miR-1, contribuie la caracteristicile unice observate în inimile șoarecilor diabetici în comparație cu alte modele ischemice și de supraîncărcare a presiunii. În plus, după cum sa menționat mai devreme, unele lucrări sugerează că terapia genică specifică cardiacă Pim1 atenuează progresia cardiomiopatiei diabetice, [136] ridicând și mai mult perspectivele de a viza această moleculă interesantă. În cele din urmă, este important de subliniat că toate studiile asupra Pim-1 au fost efectuate la animale tratate cu streptozotocină, un model folosit pentru a imita stadiile târzii ale DZT2 caracterizate prin acțiune insuficientă a insulinei. Vor fi necesare studii viitoare pentru a determina relevanța Pim-1 în T2DM sau sindroamele metabolice asociate cu hiperinsulinemie.

CONCLUZII ȘI PERSPECTIVA

Insuficiența cardiacă a rămas o cauză principală de deces în - țările industrializate de câțiva ani. Numeroase evenimente contribuie la creșterea IC, dar prevalența în creștere a DZ este un contributor important. Dereglările în semnalizarea insulinei au efecte larg răspândite și devastatoare în numeroase țesuturi, inclusiv în sistemul cardiovascular. Evenimentele multiple, care se întrepătrund la pacienții cu diabet, culminează într-un mediu care, împreună cu rezistența la insulină, duce la cardiomiopatie diabetică. În ultimii ani, au apărut noi perspective asupra mecanismelor care cresc vulnerabilitatea inimii diabetice la insuficiență. Consecințele funcționale , inclusiv disfuncția diastolică, disfuncția sistolică , fibroza și, în cele din urmă, IC clinică, se corelează cu controlul glicemic. Aceste modificări funcționale la nivel de organ sunt precedate de o serie complexă de modificări moleculare și celulare, dintre care multe sunt prezente la indivizii diabetici asimptomatici și la modelele experimentale de diabet. În ciuda apariției acestor perspective, înțelegerea noastră a cardiomiopatiei diabetice - o boală care este în același timp complicată și semnificativă clinic - rămâne rudimentară.

Stresul metabolic constant și neîncetat asupra inimii duce în timp la deteriorarea progresivă a structurii și funcției miocardice. Acest lucru sugerează că pot fi necesare intervenții terapeutice la începutul bolii, care vizează tulburări metabolice și structurale specifice. Acest lucru este deosebit de relevant deoarece controlul rigid al hiperglicemiei, oricât de esențial pentru tratament, nu și-a îndeplinit speranțele de beneficii semnificative pentru morbiditate și mortalitate. [6] Cercetările recente și în curs de desfășurare privind mecanismele de control metabolic, rezistența la insulină și tulburările asociate diabetului prezintă noi terapii menite să beneficieze cohorta în creștere rapidă de pacienți cu diabet. A continuat

eforturile de identificare a strategiilor și tratamentelor preventive eficiente sunt esențiale. În același timp, rămâne o nevoie din ce în ce mai mare de a identifica terapii care încetinesc, stopează sau chiar inversează progresia bolii, iar eforturile de cercetare în curs sugerează că acestea pot apărea în timp.

MULȚUMIRI

Această lucrare a fost susținută de granturi de la NIH (HL-075173, JAH; HL-080144, JAH; HL-090842, JAH), AHA (0640084 N, JAH; 12POST9030041, PKB; 10POST4320009, bursă postdoctorală, ZVW). (7-08-MN-21-ADA, JAH și PKB), Fundația AHA-Jon Holden DeHaan (0970518 N, JAH).

Referințe

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2013: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 127:e6 – e245, 2013.
2. Witteles RM, Fowler MB: Dovezi clinice, mecanisme și opțiuni de tratament pentru cardiomiopatie rezistentă la insulină, *J Am Coll Cardiol* 51:93 – 102, 2008.
3. Battiprolu PK, Gillette TG, Wang ZV, et al: Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeu tic targets, *Drug Discov Today Dis Mech* 7:e135 – e143, 2010.
4. Turer AT, Hill JA, Elmquist JK, și colab.: Biologie țesutului adipos și cardiomiopatie: implicații translaționale, *Circ Res* 111:1565 – 1577, 2012.
5. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ și colab.: Nou tip de cardiomiopatie asociată cu glomeruloscleroza diabetică , *Am J Cardiol* 30:595 – 602, 1972.
6. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S și colab.: Efectele pe termen lung ale scăderii intensive a glicemiei asupra rezultatelor cardiovasculare, *N Engl J Med* 364:818 – 828, 2011.
7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2012: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 125:e2 – e220, 2012.
8. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM și colab: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral - Actualizare 2011: un raport de la American Heart Association, *Circulation* 123:e18 – e209, 2011.
9. Capes SE, Hunt D, Malmberg K și colab.: Hiperglicemia de stres și risc crescut de deces după infarct miocardic la pacienții cu și fără diabet: o prezentare sistematică, *Lancet* 355:773 – 778, 2000.
10. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al: Nivelurile de glucoză prezic spitalizarea pentru insuficiență cardiacă congestivă la pacienții cu risc cardiovascular ridicat, *Circulation* 115:1371 – 1375, 2007.
11. O ' Keefe JH, Bell DS: Hiperglicemia/hiperlipidemia postprandială (dismetabolismul postprandial) este un factor de risc cardiovascular, *Am J Cardiol* 100:899 – 904, 2007.
12. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Rolul diabetului în insuficiența cardiacă congestivă: studiul Framingham, *Am J Cardiol* 34:29 – 34, 1974.
13. Boudina S, Abel ED: Diabetic cardiomyopathy revisited, *Circulation* 115:3213 – 3223, 2007.
14. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK și colab.: Efectul diabetului zaharat de tip 2 asupra geometriei ventriculului stâng și a funcției sistolice la subiecții hipertensivi: Studiul Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN), *Circulation* 103:102 – 107, 2001.
15. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, et al: Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease, *J Am Coll Cardiol* 41:611 – 617, 2003.
16. An D, Rodrigues B: Rolul modificărilor în metabolismul cardiac în dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H1489 – H1506, 2006.
17. Boudina S, Abel ED: Cardiomiopatie diabetică, cauze și efecte, *Rev Endocr Metab Disord* 11:31 – 39, 2010.
18. Dobrin JS, Lebeche D: Cardiomiopatie diabetică: defecte de semnalizare și abordări terapeutice, *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8:373 – 391, 2010.
19. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH: Cardiomiopatie diabetică: dovezi, mecanisme și implicații terapeutice, *Endocr Rev* 25:543 – 567, 2004.
20. Hayat SA, Patel B, Khattar RS și colab.: Cardiomiopatie diabetică: mecanisme, diagnostic și tratament , *Clin Sci (Londra)* 107:539 – 557, 2004.
21. White MF: Insulin signaling in health and disease, *Science* 302:1710 – 1711, 2003.
22. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al: Istoria naturală a disfuncției secretorii de insulină și a rezistenței la insulină în patogeneza diabetului zaharat de tip 2, *J Clin Invest* 104:787 – 794, 1999.
23. Șters în dovezi; duplicat al referinței 2.
24. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW: Diabetul de tip 2: principiile patogenezei și terapiei, *Lancet* 365:1333 – 1346, 2005.
25. Battiprolu PK, Hojayev B, Jiang N și colab.: Activarea metabolică indusă de stres a FoxO1 declanșează cardiomiopatia diabetică la șoareci, *J Clin Invest* 122:1109 – 1118, 2012.
26. Hue L, Taegtmeyer H: Ciclul Randle revizuit: un nou cap pentru o pălărie veche, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E578 – E591, 2009.
27. Schwenk RW, Luiken JJ, Bonen A și colab.: Reglarea glucozei sarcolemale și a transportatorilor de acizi grași în boala cardiacă, *Cardiovasc Res* 79:249 – 258, 2008.
28. Steinbusch LK, Schwenk RW, Ouwens DM și colab.: Traficul subcelular al transportatorilor de substrat GLUT4 și CD36 în cardiomiocite, *Cell Mol Life Sci* 68:2525 – 2538, 2011.
29. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V și colab.: Metabolismul anormal al glucozei renale și hepatice în diabetul zaharat de tip 2, *J Clin Invest* 102:619 – 624, 1998.
30. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP: Cardiomiopatie diabetică: căutarea unei ipoteze unificatoare, *Circ Res* 98:596 – 605, 2006.
31. Brownlee M: Biochimie și biologia celulară moleculară a complicațiilor diabetice, *Nature* 414:813 – 820, 2001.
32. Cai L, Li W, Wang G și colab.: Apoptoza indusă de hiperglicemie în miocardul șoarecelui: calea de activare a caspazei-3 mediată de citocromul C mitochon drial , *Diabetes* 51:1938 – 1948, 2002.
33. Eliasson MJ, Sampei K, Mandir AS și colab.: Disruperea genei polimerazei poli(ADP-riboză) face șoarecii rezistenți la ischemia cerebrală, *Nat Med* 3:1089 – 1095, 1997.
34. Montagnani M: Cardiomiopatie diabetică: cât de mult depinde de VÂRĂ? *BrJ Pharmacol* 154:725 – 726, 2008.
35. Galvez AS, Ulloa JA, Chiong M și colab.: Aldoza reductază indusă de stresul hiperosmotic mediază apoptoza cardiomiocitelor: efecte diferențiale ale sorbitolului și manitolului, *J Biol Chem* 278:38484 – 38494, 2003.
36. Luiken JJ, Koonen DP, Willems J, et al: Insulina stimulează utilizarea acizilor grași cu lanț lung de către miocitele cardiace de șobolan prin redistribuirea celulară a FAT/CD36, *Diabetes* 51:3113 – 3119, 2002.
37. Wende AR, Abel ED: Lipotoxicity in the heart, *Biochim Biophys Acta* 1801:311 – 319.
38. Khullar M, Al-Shudiefat AA, Ludke A, et al: Stresul oxidativ: un contributor cheie la miopatia cardio diabetică, *Can J Physiol Pharmacol* 88:233 – 240, 2010.
39. Leichman JG, Lavis VR, Aguilar D, și colab: The metabolic syndrome and the heart – a considered opinion, *Clin Res Cardiol* 95(Suppl 1):i134 – i141, 2006.
40. Park TS, Hu YY, Noh HL și colab.: Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy, *J Lipid Res* 49:2101 – 2112, 2008.
41. Zhang LY, Keung W, Samokhvalov V, și colab: Rolul absorbției acizilor grași și al beta-oxidării acizilor grași în mediarea rezistenței la insulină în inimă și mușchii scheletici, *Biochim Biophys Acta* 2010: 1 – 22, 1801.
42. Liu GX, Hanley PJ, Ray J și colab.: Esterii acil-coenzimei A cu lanț lung și acizii grași leagă direct metabolismul la canalele K-ATP din inimă, *Circ Res* 88:918 – 924, 2001.
43. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, et al: Relația dintre sensibilitatea la insulină și masa ventriculară stângă în obezitatea necomplicată, *Obes Res* 11:518 – 524, 2003.
44. Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, et al: Asociații ale nivelurilor de insulină cu structura și funcția ventriculului stâng la indienii americani - Studiul Strong Heart, *Diabetes* 51:1543 - 1547, 2002.
45. Heineke J, Molkentin JD: Reglarea hipertrofiei cardiace prin căi de semnalizare intracelulară, *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:589 – 600, 2006.
46. Privratsky JR, Wold LE, Sowers JR, et al: Blocarea AT1 previne funcția dis cardiacă indusă de glucoză în miocitele ventriculare: rolul receptorului AT1 și al NADPH oxidazei, *Hipertensiunea* 42:206 – 212, 2003.
47. Morisco C, Condorelli G, Trimarco V, et al: Akt mediates the cross-talk between beta-adrenergic and insulina receptors in neonatal cardiomyocytes, *Circ Res* 96:180 – 188, 2005.
48. Samuelsson AM, Bollano E, Mobini R și colab.: Hyperinsulinemia: efect asupra masei/funcției cardiace, expresiei receptorului angiotensinei II și căilor de semnalizare a insulinei, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H787 – H796, 2006.
49. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH: Tulburări metabolice în cardiomiopatia diabetică, *Mol Cell Biochem* 180:53 – 57, 1998.
50. Ueno M, Carvalheira JB, Tambascia RC și colab: Reglarea semnalizării insulinei prin hiperinsulinemie: rolul fosforilării serinei IRS-1/2 și calea mTOR/p70 S6K, *Diabetologia* 48:506 – 518, 2005.
51. Abel ED: Semnalizarea insulinei în mușchiul inimii: lecții de la modele de șoarece modificate genetic, *Curr Hypertens Rep* 6:416 – 423, 2004.
52. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL: Calcium signaling: dynamics, homeostasis and remodelling, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:517 – 529, 2003.
53. Belke DD, Swanson EA, Dillmann WH: Scăderea activității reticulului sarcoplasmatic și a contractilității în inima de șoarece diabetic db/db, *Diabetes* 53:3201 – 3208, 2004.
54. Golfman L, Dixon IM, Takeda N și colab.: Schimbul Na(+)-Ca2+ și Na(+)-K+ATPazei și expresia genelor în diabetul indus de alloxan la șobolani, *Mol Cell Biochem* 188:91 – 101, 1998.
55. Hattori Y, Matsuda N, Kimura J, și colab: Diminuated function and expression of the cardiac Na+-Ca2+ exchanger in diabetic rats: implication in Ca2+ overload, *J Physiol* 527(Pt 1): 85 – 94, 2000.
56. Pereira L, Matthes J, Schuster I, și colab.: Mecanisme de scădere tranzitorie a [Ca2 +]i a cardiomiopatiei db/db tip 2 șoareci diabetici, *Diabetes* 55:608 – 615, 2006.
57. Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, și colab: Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2 +)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy, *Diabetes* 51:1166 – 1171, 2002.
58. Duncan JG: Mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy, *Biochim Biophys Acta* 2011:1351 – 1359, 1813.
59. Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, et al: p53 promovează disfuncția cardiacă în diabetul zaharat cauzată de generarea excesivă de specii reactive de oxigen mediată de respirația mitocondrială și acumularea de lipide, *Circ Heart Fail* 5:106 – 115, 2012.
60. Shen E, Li Y, Shan L și colab.: Rac1 este necesar pentru apoptoza cardiomiocitelor în timpul hiperglicemiei, *Diabet* 58:2386 – 2395, 2009.
61. Li J, Zhu H, Shen E și colab.: Deficiența Rac1 blochează activarea NADPH oxidazei, inhibă stresul reticulului endoplasmatic și reduce remodelarea miocardică la șoarecii cu diabet de tip I, *Diabet* 2010.
62. Fyhrquist F, Saijonmaa O: Sistemul renină-angiotensină revizuit, *J Intern Med* 264:224 – 236, 2008.
63. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR: Angiotensin II and the development of insulina resistance: implications for diabet, *Mol Cell Endocrinol* 302:128 – 139, 2009.
64. Dostal DE: Sistemul renină-angiotensină cardiacă: mecanisme noi de semnalizare legate de creșterea și funcționarea cardiacă, *Regul Pept* 91:1 – 11, 2000.
65. Modesti A, Bertolozzi I, Gamberi T, et al: Hyperglycemia activates JAK2 signaling pathway in human failing myocytes via angiotensin II-mediated oxidative stress, *Diabetes* 54:394 – 401, 2005.
66. Neumann S, Huse K, Semrau R, et al: Aldosteronul și D-glucoza stimulează proliferarea miofibroblastelor cardiace umane in vitro, *Hypertension* 39:756 – 760, 2002.
67. Dhalla NS, Liu X, Panagia V și colab.: Remodelarea subcelulară și disfuncția inimii în diabetul cronic , *Cardiovasc Res* 40:239 – 247, 1998.
68. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al: Myocardial cell death in human diabetes, *Circ Res* 87:1123 – 1132, 2000.
69. Yang R, Barouch LA: Semnalizarea leptinei și obezitatea: consecințe cardiovasculare, *Circ Res* 101:545 – 559, 2007.
70. McGaffin KR, Sun CK, Rager JJ și colab.: Semnalizarea leptinei reduce severitatea disfuncției cardiace și a remodelării după leziuni ischemice cronice, *Cardiovasc Res* 77:54 – 63, 2008.
71. Smith CC, Mocanu MM, Davidson SM, et al: Leptin, the obezity-associated hormone, exhib direct cardioprotective effects, *Br J Pharmacol* 149:5 – 13, 2006.
72. Scherer PE: Țesut adipos: de la compartimentul de stocare a lipidelor la organul endocrin, *Diabet* 55:1537 – 1545, 2006.
73. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al: Adiponectin and adiponectin receptors in insulina resistance, diabet, and the metabolic syndrome, *J Clin Invest* 116:1784 – 1792, 2006.
74. Wang ZV, Scherer PE: Adiponectina, funcția cardiovasculară și hipertensiune arterială, *Hipertensiune* 51:8 – 14, 2008.
75. Shibata R, Ouchi N, Ito M și colab.: Modularea mediată de adiponectin a semnalelor hipertrofice în inimă, *Nat Med* 10:1384 – 1389, 2004.
76. Shibata R, Sato K, Pimentel DR și colab.: Adiponectina protejează împotriva leziunilor miocardice-ischemie-reperfuzie prin mecanisme dependente de AMPK și COX-2, *Nat Med* 11:1096 – 1103, 2005.
77. Ding G, Qin Q, He N și colab.: Adiponectina și receptorii săi sunt exprimați în cardiomiocitele ventriculare adulte și supraregiați prin activarea receptorului gamma activat de proliferator de peroxizomi, *J Mol Cell Cardiol* 43:73 – 84, 2007.
78. Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al: Adiponectin și AdipoR1 reglează PGC-1alpha și mitocondriile prin Ca(2 +) și AMPK/SIRT1, *Nature* 464:1313 – 1319, 2010.
79. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, et al: Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones, *Science* 304:1154 – 1158, 2004.
80. Lazar MA: Boli metabolice asociate cu rezistența și obezitatea, *Horm Metab Res* 39:710 – 716, 2007.
81. Frankel DS, Vasan RS, D ' Agostino Sr RB, și colab.: Rezistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study, *J Am Coll Cardiol* 53:754 – 762, 2009.

82. Kim M, Oh JK, Sakata S și colab.: Rolul rezistenței în contractilitatea și hipertrofia cardiacă, *JMol Cell Cardiol* 45:270 – 280, 2008.
83. Blobel G: Protein targeting, *Biosci Rep* 20:303 – 344, 2000.
84. Ron D, Walter P: Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:519 – 529, 2007.
85. Schroder M, Kaufman RJ: The mammalian unfolded protein response, *Annu Rev Biochem* 74:739 – 789, 2005.
86. Harding HP, Calfon M, Urano F și colab.: Controlul transcripțional și translațional în răspunsul proteinei desfășurate de mamifere, *Annu Rev Cell Dev Biol* 18:575 – 599, 2002.
87. Xu J, Wang G, Wang Y și colab.: Stresul reticulului endoplasmatic cardiac indus de diabet și angiotensină II și moartea celulelor: protecție cu metalotioneină, *J Cell Mol Med* 13:1499 – 1512, 2009.
88. Younce CW, Wang K, Kolattukudy PE: Moartea cardiomiocitelor indusă de hiperglicemie este mediată prin producția de MCP-1 și inducerea unei noi proteine MCPIP cu degete de zinc, *Cardiovasc Res* 87:665 – 674, 2010.
89. Levine B, Klionsky DJ: Dezvoltare prin autodigestie: mecanisme moleculare și funcții biologice ale autofagiei, *Dev Cell* 6:463 – 477, 2004.
90. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM și colab.: Autophagy fights disease through cellular self-digestion, *Nature* 451:1069 – 1075, 2008.
91. Yang Z, Klionsky DJ: Autofagia mamiferelor: mașinăria moleculară de bază și reglarea semnalizării, *Curr Opin Cell Biol* 22:124 – 131, 2010.
92. Xie Z, Klionsky DJ: Formarea autofagozomilor: mașini de bază și adaptări, *Nat Cell Biol* 9:1102 – 1109, 2007.
93. Zhu H, Tannous P, Johnstone JL și colab.: Autofagia cardiacă este un răspuns dezadaptativ la stresul hemodinamic, *J Clin Invest* 117:1782 – 1793, 2007.
94. Mellor KM, Bell JR, Young MJ și colab: Activarea autofagiei miocardice și semnalizarea suprimată a supraviețuirii este asociată cu rezistența la insulină la șoarecii hrăniți cu fructoză, *J Mol Cell Cardiol* 50:1035 – 1043, 2011.
95. Xie Z, Lau K, Eby B, et al: Îmbunătățirea funcțiilor cardiace prin tratamentul cronic cu metformină este asociată cu autofagie cardiacă îmbunătățită la șoarecii diabetici OVE26, *Diabetes* 60:1770 – 1778, 2011.
96. He C, Zhu H, Li H, și colab: Disociarea complexului Bcl-2-Beclin1 prin AMPK activat îmbunătățește autofagia cardiacă și protejează împotriva apoptozei cardiomiocitelor în diabet, *Diabet* 2012.
97. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF și colab.: Urmărirea pe 10 ani a incidenței diabetului și a pierderii în greutate în Studiul privind rezultatele programului de prevenire a diabetului, *Lancet* 374:1677 – 1686, 2009.
98. Kim AS, Miller EJ, Young LH: protein kinaza activată de AMP: o cale de semnalizare centrală în inimă, *Acta Physiol (Oxf)* 196:37 – 53, 2009.
99. Fonseca VA, Zinman B, Nauck MA, et al: Confruntarea epidemiei de diabet de tip 2: rolul emergent al terapiilor pe bază de incretine, *Am JMed* 123: S2 – S10, 2010.
100. Horowitz JD, Chirkov YY, Kennedy JA și colab.: Modularea metabolismului miocardic: un principiu terapeutic emergent, *Curr Opin Cardiol* 25:329 – 334, 2010.
101. Sharma S, Misra CS, Arumugam S și colab.: Activitatea antidiabetică a resveratrolului, un activator SIRT1 cunoscut într-un model genetic pentru diabetul de tip 2, *Phytother Res* 2010.
102. Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R: Progrese recente în biologia și fiziologia sirtuinelor, *Nature* 460:587 – 591, 2009.
103. Ronnebaum SM, Patterson C: Familia FoxO în funcția și disfuncția cardiacă, *Annu Rev Physiol* 72:81 – 94, 2010.
104. Ferdous A, Battiprolu PK, Ni YG, et al: FoxO, autophagy, and cardiac remodeling, *J Cardiovasc Transl Res* 3:355 – 364, 2010.
105. Ni YG, Wang N, Cao DJ și colab.: Factorii de transcripție FoxO activează Akt și atenuează semnalizarea insulinei în inimă prin inhibarea fosfatazelor proteice, *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 20517 – 20522, 2007.
106. Ni YG, Berenji K, Wang N și colab.: Factorii de transcripție Foxo blunt hipertrofia cardiacă prin inhibarea semnalizării calcineurinei, *Circulation* 114:1159 – 1168, 2006.
107. Cheng Z, White MF: The AKTion in non-canonical insulina signaling, *Nat Med* 18:351 – 353, 2012.
108. Lu M, Wan M, Leavens KF și colab: Insulina reglează metabolismul hepatic in vivo în absența hepatică Akt și Foxo1, *Nat Med* 18:388 – 395, 2012.
109. Dong XC, Copps KD, Guo S și colab.: Inactivarea Foxo1 hepatică prin semnalizarea insulinei este necesară pentru homeostazia adaptativă a nutrienților și reglarea creșterii endocrine, *Cell Metab* 8:65 – 76, 2008.
110. Pajvani UB, Shawber CJ, Samuel VT, et al: Inhibirea semnalizării Notch ameliorează rezistența la insulină într-o manieră dependentă de FoxO1, *Nat Med* 17:961 – 967, 2011.
111. Laplante M, Sabatini DM: mTOR signaling at a glance, *J Cell Sci* 122:3589 – 3594, 2009.
112. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM: mTOR: de la integrarea semnalului de creștere la cancer, diabet și îmbătrânire, *Nat Rev Mol Cell Biol* 12:21 – 35, 2011.
113. Hay N, Sonenberg N: în amonte și în aval de mTOR, *Genes Dev* 18:1926 – 1945, 2004.
114. Towler MC, Hardie DG: protein kinaza activată de AMP în controlul metabolic și semnalizarea insulinei, *Circ Res* 100:328 – 341, 2007.
115. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN: TOR semnaling in growth and metabolism, *Cell* 124:471 – 484, 2006.
116. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B și colab: Activitatea SREBP este reglată de mTORC1 și contribuie la creșterea celulară dependentă de Akt, *Cell Metab* 8:224 – 236, 2008.
117. Lee JH, Budanov AV, Park EJ și colab: Sestrin ca inhibitor de feedback al TOR care previne patologiile legate de vârstă, *Science* 327:1223 – 1228, 2010.
118. Hiratani K, Haruta T, Tani A, et al: Roles of mTOR and JNK in serine phosphorylation, translocation , and degradation of IRS-1, *Biochem Biophys Res Commun* 335:836 – 842, 2005.
119. Selman C, Tullet JM, Wieser D și colab.: Semnalizarea proteinei ribozomale S6 kinazei 1 reglează durata de viață a mamiferelor, *Science* 326:140 – 144, 2009.
120. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al: Rezistența la insulină indusă de rapamicină este mediată de pierderea mTORC2 și decuplată de longevitate, *Science* 335:1638 – 1643, 2012.
121. Hughes KJ, Kennedy BK: Biologie celulară. Paradoxul rapamicinei rezolvat, *Science* 335:1578 – 1579, 2012.
122. Hsu PP, Kang SA, Rameseder J și colab.: Fosfoproteomul reglat de mTOR dezvăluie un mecanism de inhibare mediată de mTORC1 a semnalizării factorului de creștere, *Science* 332:1317 – 1322, 2011.
123. Yu Y, Yoon SO, Poulogiannis G și colab.: Analiza fosfoproteomică identifică Grb10 ca un substrat mTORC1 care reglează negativ semnalizarea insulinei, *Science* 332:1322 – 1326, 2011.
124. Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA: Trecerea de la reprimare la activare: microARN-urile pot regla în sus traducerea, *Science* 318:1931 – 1934, 2007.
125. Lu H, Buchan RJ, Cook SA: MicroRNA-223 regulates Glut4 expression and cardiomyocyte glucose metabolism, *Cardiovasc Res* 86:410 – 420, 2010.
126. Shen E, Diao X, Wang X și colab.: MicroARN implicați în calea cascadă a proteinei kinazei activate de mitogen în timpul hipertrofiei cardiomiocitelor induse de glucoză, *Am J Pathol* 179:639 – 650, 2011.
127. Greco S, Fasanaro P, Castelvecchio S, et al: MicroRNA dysregulation in diabetic ischemic heart failure patients, *Diabetes* 61:1633 – 1641, 2012.
128. Shantikumar S, Caporali A, Emanueli C: Rolul microARN-urilor în diabet și complicațiile sale cardiovasculare, *Cardiovasc Res* 93:583 – 593, 2012.
129. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al: MicroARNs 103 și 107 reglează sensibilitatea la insulină, *Nature* 474:649 – 653, 2011.
130. Finnerty JR, Wang WX, Hebert SS și colab.: Grupul miR-15/107 de gene microARN: biologie evolutivă, funcții celulare și roluri în bolile umane, *JMol Biol* 402:491 – 509, 2010.
131. Cook SA, Varela-Carver A, Mongillo M, et al: Anormal myocardial insulina signaling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction, *Eur Heart J* 31:100 – 111, 2010.
132. Grueter CE, van Rooij E, Johnson BA, et al: Un microARN cardiac guvernează homeostazia energetică sistemică prin reglarea MED13, *Cell* 149:671 – 683, 2012.
133. Miyamoto MI, del Monte F, Schmidt U, și colab.: Transferul de gene adenovirale al SERCA2a îmbunătățește funcția ventriculară stângă la șobolanii cu bandă aortică în tranziție la insuficiență cardiacă, *Proc Natl Acad Sci USA* 97:793 – 798, 2000.
134. Lyon AR, Bannister ML, Collins T, et al: transferul genei SERCA2a scade scurgerea de calciu din reticulul sarcoplasmatic și reduce aritmiile ventriculare într-un model de insuficiență cardiacă cronică, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4:362 – 372, 2011.
135. Kumarswamy R, Lyon AR, Volkmann I și colab.: Terapia genică SERCA2a restabilește expresia microARN-1 în insuficiența cardiacă printr-o cale dependentă de Akt/FoxO3A, *Eur Heart J* 33:1067 – 1075, 2012.
136. Katare R, Caporali A, Zentilin L și colab.: Terapia genică intravenoasă cu PIM-1 prin intermediul unui vector viral cardiotrop oprește progresia cardiomiopatiei diabetice prin promovarea semnalizării pentru supraviețuire, *Circ Res* 108:1238 – 1251, 2011.
137. Muraski JA, Rota M, Misao Y, et al: Pim-1 reglează supraviețuirea cardiomiocitelor în aval de Akt, *Nat Med* 13:1467 – 1475, 2007.
138. Muraski JA, Fischer KM, Wu W, și colab: Pim-1 kinaza antagonizează aspectele hipertrofiei miocardice și compensarea supraîncărcării patologice de presiune, *Proc Natl Acad Sci USA* 105:13889 – 13894, 2008.
139. Katare RG, Caporali A, Oikawa A, et al: Benfotiamina analogă a vitaminei B1 previne disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă induse de diabet prin calea de supraviețuire mediată de Akt/Pim-1, *Circ Heart Fail* 3:294 – 305, 2010.
140. Shiojima I, Yefremashvili M, Luo Z și colab.: Semnalizarea Akt mediază creșterea inimii postnatale ca răspuns la insulină și starea nutrițională, *J Biol Chem* 277:37670 – 37677, 2002.
141. MaJ, Arnold HK, Lilly MB și colab: Reglarea negativă a nivelurilor proteinei kinazei Pim-1 de către subunitatea B56beta a PP2A, *Oncogene* 26:5145 – 5153, 2007.
142. Nasser MW, Datta J, Nuovo G și colab.: Reglarea în jos a micro-ARN-1 (miR-1) în cancerul pulmonar. Suprimarea proprietății tumorigene a celulelor canceroase pulmonare și sensibilizarea acestora la apoptoza indusă de doxorubicină de către miR-1, *J Biol Chem* 283:33394 – 33405, 2008.
143. Borillo GA, Mason M, Quijada P, et al: Pim-1 kinase protejează integritatea mitocondrială în cardiomiocite, *Circ Res* 106:1265 – 1274, 2010.
144. Cottage CT, Bailey B, Fischer KM și colab.: Ciclul celulelor progenitoare cardiace stimulat de pim-1 kinaza, *Circ Res* 106:891 – 901, 2010.
145. Tjwa M, Dimmeler S: O armă nucleolară în lupta noastră pentru regenerarea inimilor adulte: nucleostemină și celule stem cardiace, *Circ Res* 103:4 – 6, 2008.
146. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al: Prevalența disfuncției diastolice ventriculare la pacienții asimptomatici, normotensivi cu diabet zaharat, *Am J Cardiol* 93:870 – 875, 2004.

25 Prevenirea insuficienței cardiace la pacienții cu diabet

Yee Weng Wong și Adrian F. Hernandez

STRATEGII DE PREVENIRE A INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ, 302
IDENTIFICAREA PRECURSORILOR INSUFICIENTA CARDIACA SIMPTOMATICA, 302
Stadiul A Insuficiență cardiacă, 303
Stadiul B insuficiență cardiacă, 303
STRATEGII DE PROIECTARE PENTRU PREVENIREA INSUFICIENTEI CARDIACA, 304
Screening cu risc clinic
Factori, 304
Screening cu biomarkeri, 305
Screening cu imagistica, 306
STRATEGII PENTRU RISC MODIFICARE, 306
Boala coronariană și
Diabet, 307
Post – Infarct miocardic
Prevenirea insuficienței cardiace, 307
hipertensiune arterială, 308
Scăderea glicemiei și prevenirea
Insuficiență cardiacă, 309
PROVOCĂRI ÎN PREVENIREA INSUFICIENȚEI CARDIACĂ ȘI DIRECȚII VITORIALE, 311
REFERINȚE, 311

Insuficiența cardiacă cronică (IC) este în creștere în prevalență, afectând peste 5 milioane de pacienți în Statele Unite și se estimează că peste 20 de milioane de persoane au IC la nivel global. [1,2] O populație îmbătrânită, supraviețuirea îmbunătățită după infarctul miocardic (IM) și o incidență în creștere a bolilor netransmisibile, cum ar fi hipertensiunea arterială și diabetul, în economiile în curs de dezvoltare, toate au contribuit la creșterea poverii bolilor la nivel mondial. Deși studiile arată progrese în tratamentul bazat pe dovezi pentru IC cu disfuncție sistemică, aceasta rămâne adesea o afecțiune progresivă și este asociată cu risc ridicat de mortalitate. [1] În special, aceste tratamente sunt adesea instituite destul de târziu în cursul bolii atunci când pacienții sunt simptomatici cu disfuncție semnificativă a VS, iar impactul lor asupra supraviețuirii generale poate fi modest la nivel de populație. Mai mult, nu au existat descoperiri majore în opțiunile terapeutice pentru pacienții cu IC cu fracție de ejecție conservată (HFpEF), o afecțiune care coexistă adesea cu un diagnostic de diabet zaharat, în special în rândul femeilor în vârstă. Având în vedere natura ireversibilă a sindroamelor de IC în stadiu avansat, prevenirea și depistarea precoce a IC ar trebui să fie priorități. În mare măsură, prevenirea IC are ca scop identificarea factorilor de risc asociați pentru dezvoltarea sa și intervenția, mai ales atunci când factorii de risc multipli se combină, crescând atât riscul de IC, cât și sechelele ulterioare.

Diabetul a fost asociat de mult timp cu un risc crescut de IC incidentă (vezi capitolul 23). [3–5] Studiile epidemiologice longitudinale , cum ar fi Framingham Heart Study, au arătat că diabetul crește riscul de a dezvolta IC simptomatică pe parcursul vieții de 2,4 ori la bărbați și de 5,0 ori la femei, independent de hipertensiunea arterială coexistentă sau de boala coronariană. [5] În plus, nivelurile mai ridicate ale hemoglobinei A1c (HbA1c) sunt asociate cu un risc din ce în ce mai mare de apariție a IC. [6–9] Prin urmare, pacienții diagnosticați cu diabet reprezintă o populație țintă critică pentru depistarea precoce și prevenirea IC. Având în vedere prognosticul nefavorabil asociat cu diagnosticul IC, prevenirea acesteia trebuie întreprinsă cu aceeași seriozitate ca și prevenirea altor complicații cardiovasculare (CV) la pacienții cu diabet zaharat. În acest capitol abordăm strategiile și provocările de prevenire și screening pentru IC în rândul pacienților cu diabet și gestionarea diabetului la pacienții cu risc de a dezvolta IC.

STRATEGII DE PREVENIRE A INSUFICIENȚEI CARDIACA

Principiul fundamental al strategiilor eficiente de prevenire este acela de a putea detecta în mod fiabil indivizii care sunt expuși riscului de a dezvolta o boală sau care prezintă dovezi ale proceselor patologice capabile să provoace progresia către starea clinică a bolii. Intervențiile eficiente ar trebui să reducă riscul de progresie către boală, să întârzie semnificativ debutul clinic al bolii sau să modifice traiectoria progresiei bolii. În plus , afecțiunea vizată de strategiile preventive ar trebui să prezinte riscuri semnificative de morbiditate și mortalitate care trebuie echilibrate cu resursele necesare și riscurile potențiale care pot fi asociate fie cu procesul de screening, fie cu orice tratament preventiv. Pentru atingerea acestor obiective, este crucială o înțelegere aprofundată a prevalenței și a istoriei naturale atât a factorilor de risc, cât și a stării bolii.

IDENTIFICAREA PRECURSORILOR INSUFICIENȚEI CARDIACA SIMPTOMATICE

IC este o tulburare progresivă. În ciuda eterogenității etiologiei IC, disfuncția VS începe la indivizii cu factori de risc care contribuie la insulte sau stres persistent asupra miocardului (vezi capitolul 24), care poate rămâne asimptomatică la o proporție semnificativă de indivizi. Modificările dezadaptative care rezultă în geometria VS (remodelarea) și activarea neurohormonală culminează cu o inimă defectuoasă, cu pacienții care se confruntă cu dispnee, congestie și toleranță scăzută la efort; necesitand spitalizări repetate ; și având un risc crescut de mortalitate. Recunoscând importanța prevenției în abordarea prevalenței crescânde a IC, ghidurile profesionale internaționale și declarațiile științifice au evidențiat necesitatea modificării agresive a riscului în rândul persoanelor cu risc de a dezvolta IC. Colegiul American de Cardiologie (ACC) și Asociația Americană a Inimii (AHA) au introdus o clasificare a IC bazată pe stadiile de risc și dezvoltarea și progresia IC. [10] Clasificarea include indivizi cu factori de risc asociați cu risc crescut de a dezvolta IC clinică fără dovezi de inimă structurală.

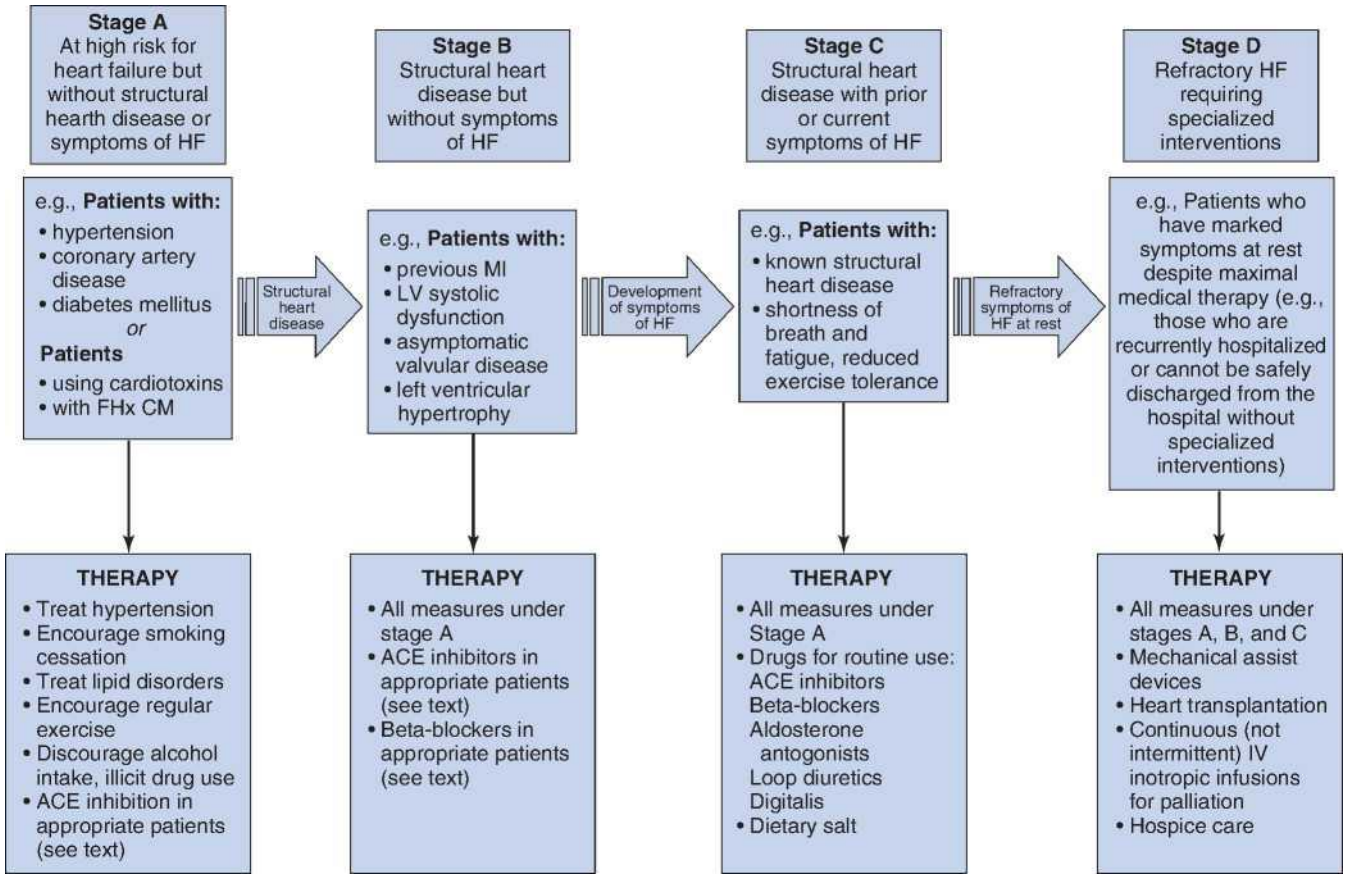

Stage A
At high risk for heart failure but without structural hearth disease or symptoms of HF
Stage B
Structural heart disease but without symptoms of HF
Stage C
Structural heart disease with prior or current symptoms of HF
Stage D
Refractory HF requiring specialized interventions
e.g., Patients with:
• hypertension
• coronary artery disease
• diabetes mellitus
or
Patients
• using cardiotoxins
• with FHx CM
Structural heart disease
e.g., Patients with:
• previous MI
• LV systolic dysfunction
• asymptomatic valvular disease
• left ventricular hypertrophy
Development of symptoms of HF
e.g., Patients with:
• known structural heart disease
• shortness of breath and fatigue, reduced exercise tolerance
Refractory symptoms of HF at rest
e.g., Patients who have marked symptoms at rest despite maximal medical therapy (e.g., those who are recurrently hospitalized or cannot be safely discharged from the hospital without specialized interventions)
THERAPY
• Treat hypertension
• Encourage smoking cessation
• Treat lipid disorders
• Encourage regular exercise
• Discourage alcohol intake, illicit drug use
• ACE inhibition in appropriate patients (see text)
THERAPY
• All measures under stage A
• ACE inhibitors in appropriate patients (see text)
• Beta-blockers in appropriate patients (see text)
THERAPY
• All measures under Stage A
• Drugs for routine use:
ACE inhibitors
Beta-blockers
Aldosterone antogonists
Loop diuretics
Digitalis
• Dietary salt
THERAPY
• All measures under stages A, B, and C
• Mechanical assist devices
• Heart transplantation
• Continuous (not intermittent) IV inotropic infusions for palliation
• Hospice care

FIGURE 25-1 ACC/AHA stages of HF evolution and recommended therapy. ACE = Angiotensin-converting enzyme; FHx CM = family history of cardiomyopathy; IV = intravenous; MI = myocardial infarction. *(Modified from Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure]: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America,* Circulation *104:2996-3007, 2001.)*

boala (stadiul A), pacienții cu boală cardiacă structurală, dar fără simptome clinice evidente (stadiul B), pacienții cu sindroame clinice de IC, fie cu simptome IC actuale, fie trecute (stadiul C); și pacienții cu IC refractară în stadiu terminal (stadiul D) (Fig. 25-1). Prin includerea celor care prezintă un risc crescut de IC, dar care nu prezintă simptome de IC (stadiile A și B), dar care sunt totuși expuși unui risc semnificativ de a evolua spre disfuncție cardiacă ireversibilă, clasificarea ACC/AHA a evidențiat necesitatea de a viza acești pacienți „pre-IC" pentru măsuri preventive cu scopul de a modifica evoluția istoriei naturale.

Etapa A Insuficiență cardiacă

Printre pacienții cu diabet, factorii de risc coexistenți pentru IC, cum ar fi bolile aterosclerotice, hipertensiunea arterială și obezitatea cresc riscul de a dezvolta disfuncție ulterioară a VS. Acești factori de risc sunt foarte răspândiți în rândul pacienților cu diabet și reprezintă un grup important de factori de risc modificabili de luat în considerare pentru intervenția intensivă a factorilor de risc pentru prevenirea IC. Din studiile populației , prevalența IC în stadiul A în rândul persoanelor cu vârsta de 45 de ani sau mai mult este de aproximativ 20%. [11] Ipoteza de bază este că, prin tratarea agresivă a acestor factori de risc modificabili care stau la baza pericolului pentru IC, riscul de progresie la disfuncția evidentă a VS ar putea fi atenuat. Deoarece acești factori de risc CV coexistă adesea și contribuie la alte diabet

Complicațiile CV, modificarea stilului de viață și tratamentele farmacologice care vizează tratarea unor astfel de factori de risc pot duce la reducerea riscului CV cu mai multe fațete, inclusiv, dar extinzându-se dincolo de riscul de IC.

Stadiul B insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă în stadiul B se referă la anomalii structurale și funcționale ale cardiacei fără manifestări clinice evidente ale IC, bazate în principal pe rezultatele imagistice cardiace. În scopuri practice, a fost definit în mod restrâns ca IM anterior cu disfuncție regională sau cicatrice, hipertrofie ventriculară stângă (LVH), disfuncție sistolică ventriculară stângă (LVSD; sau fracție de ejecție redusă [FE]) sau boală valvulară structurală . Pe baza datelor din studiile transversale asupra populației, se estimează că IC în stadiul B afectează aproximativ o treime din populația cu vârsta de 45 de ani sau mai mult. [11] Amploarea acestui grup de risc sugerează că o proporție semnificativă a populației poate beneficia de pe urma identificării precoce a structurii și funcției anormale ale VS, astfel încât intervențiile preventive să poată fi aplicate cel mai eficient. Acesta este, de asemenea, un grup important de vizat pentru studiile clinice de intervenție farmacologică timpurie pentru disfuncția sistolică și diastolică.

Dintre subcategoriile din stadiul B HF, LVSD a fost cel mai studiat. În funcție de vârsta populației studiate și de pragul FE

ales pentru a caracteriza funcția anormală a VS, prevalența LVSD asimptomatică în

s CASETA 25-1 Factori de risc asociați cu risc crescut de insuficiență cardiacă (IC) la pacienții diabetici tratați cu tiazolidindionă (TZD)

Antecedente de IC (sistolice sau diastolice)
Antecedente de IM sau boală coronariană simptomatică
Hipertensiune arterială
LVH
Boală cardiacă semnificativă a valvei aortice sau mitrale
Varsta avansata (> 70 ani)
Diabet de lunga durata (> 10 ani)
Edem preexistent sau tratament curent cu diuretice de ansă
Dezvoltarea edemului sau creșterea în greutate la terapia TZD
Administrarea concomitentă de insulină
Insuficiență renală cronică (creatinină > 2,0 mg/dL)

Date de la Nesto RW, Bell D, Bonow RO și colab: Utilizarea de tiazolidindionă, retenția de lichide și insuficiența cardiacă congestivă: o declarație de consens de la Asociația Americană a Inimii și Asociația Americană de Diabet. 7 octombrie 2003, *tiraj* 108:2941-2948, 2003.

predominant adulții de vârstă mijlocie și vârstnici variază de la 2% la 10%, cu rate mai mari raportate în rândul bărbaților și adulților în vârstă (caseta 25-1). [11–20] LVSD asimptomatică este asociată cu un risc semnificativ crescut de a dezvolta IC clinică și este asociată cu un risc mai mare de mortalitate în comparație cu pacienții cu profiluri similare de factori de risc, dar fără dovezi de LVSD. În cohorta Framingham, 26% dintre participanții cu LVSD asimptomatică au progresat la IC simptomatică pe parcursul perioadei de urmărire de 5 ani, reprezentând un risc crescut de aproximativ cinci ori în comparație cu subiecții cu funcție normală a VS. [13] Acest lucru a fost asociat cu un risc de mortalitate cu 60% mai mare, dar, mai important, peste jumătate dintre decese au avut loc înainte de apariția IC simptomatică. [13] Deși majoritatea studiilor care examinează riscul ca IC în stadiul B să progreseze spre IC simptomatică au inclus preponderent persoane albi mai în vârstă, într-o cohortă mare de adulți tineri albi și negri (18 până la 30 de ani la momentul inițial), prezența LVSD asimptomatică a fost un predictor puternic al incidentului de IC (mai mare de 30 de ori mai mare decât rata în comparație cu indivizii cu vârsta normală de 50 de ani, inclusiv alți factori de risc independenți de 50 ani). tensiunea arterială (TA). [21] Având în vedere dovezile de nerefuzat care sugerează IC în stadiul B ca precursor al IC simptomatică și riscul asociat de mortalitate, țintirea pacienților diabetici cu IC în stadiul B pentru măsuri preventive agresive poate modifica în mod semnificativ traiectoria progresiei bolii în IC simptomatică.

STRATEGII DE DESCRIERE PENTRU PREVENIRE DE INSUFICIENTA CARDIACA

Primul pas al oricărei strategii de prevenire a IC este identificarea populației de pacienți cu risc de a dezvolta IC simptomatică. Screening-ul poate fi realizat prin utilizarea markerilor de risc clinic consacrați, așa cum s-a menționat mai devreme, completați de biomarkeri și abordări bazate pe imagistică pentru a identifica pacienții cu structură sau funcție cardiacă anormală subclinică pe o cale progresivă de dezvoltare a IC simptomatică. Prin identificarea acestor persoane expuse riscului, intervențiile menite să modifice și să reducă riscul de dezvoltare a IC clinică pot fi implementate și evaluate în mod obiectiv pentru a determina dacă o anumită strategie preventivă duce la rezultate îmbunătățite.

Screening cu factori de risc clinici

După cum s-a descris, câțiva factori de risc clinic bine stabiliți, inclusiv diagnosticul de diabet, cresc riscul incidentului de IC și ar trebui utilizați de medici pentru a identifica acei pacienți cu risc care vor beneficia de modificarea agresivă a factorilor de risc și prevenirea primară. Avantajele acestei strategii sunt disponibilitatea lor largă și fezabilitatea generalizată pentru medici chiar și în zonele cu resurse limitate de îngrijire a sănătății. Cu toate acestea, în ciuda asocierii bine documentate a factorilor de risc individuali pentru IC, cuantificarea mărimii riscului pentru un pacient individual în prezența unor markeri de risc multipli poate fi o provocare. Scorurile de risc validate pentru IC, cum ar fi cele derivate din Studiul Framingham Heart și din Studiul Sănătate, Îmbătrânire și Compoziție corporală (Health ABC), permit atât clinicienilor, cât și cercetătorilor să stratifice sistematic riscul pacienților în diferite niveluri de risc pentru dezvoltarea IC evidentă. [22–24] Deși aceste scoruri de risc nu sunt specifice pentru pacienții cu diabet zaharat, diabetul zaharat și glicemia crescută a jeun s-au dovedit în mod constant a fi predictori independenți pentru IC incidentă. În plus, riscul crescut de IC identificat de scorurile de risc este asociat cu - modificări structurale și funcționale cardiace subclinice care pot duce la IC evidentă. În rândul adulților cu vârsta cuprinsă între 30 și 65 de ani, observațiile din Dallas Heart Study bazat pe populație au demonstrat că prevalența și severitatea creșterii masei VS, remodelarea concentrică a LVH și LVSD identificate cu imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (cMRI) au crescut progresiv în straturile de risc definite de scorurile de risc Health ABC. [25] Aceste observații au furnizat unele fundamente fiziopatologice pentru a susține utilizarea scorurilor de risc pentru identificarea persoanelor cu risc crescut de IC incidentă.

Există mai multe limitări în ceea ce privește utilizarea - scorurilor de predicție a riscului ca strategie de screening. Scorurile de risc menționate mai devreme au fost derivate din studiile populației, fie cu participanți predominant albi (Studiul Framingham Heart), fie doar participanți albi și negri (studiul Health ABC), iar ambele studii au inclus numai persoane din Statele Unite. Acest lucru poate limita generalizarea acestor scoruri de risc la alte populații. De asemenea, rămâne o lipsă de scoruri de risc validate, derivate în mod specific de la pacienții cu diabet. Mai mult, în ciuda disponibilității și validității acestor scoruri de risc, în practică stratificarea adecvată a riscului și implementarea intervențiilor de modificare a riscului sunt adesea suboptime în timpul întâlnirilor clinice de rutină. Datele recente de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) din 1988 până în 2010 au arătat că, deși atingerea obiectivelor tratamentelor recomandate pentru HbA1c, BP și colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) în rândul pacienților cu diabet zaharat s-a îmbunătățit în ultimul deceniu, rămâne loc semnificativ pentru optimizare ulterioară25-2 . [26] Prin urmare, rămâne în mod clar o nevoie nesatisfăcută de a traduce în mod eficient rezultatele modelului de predicție a riscului într-un instrument clinic pentru a avansa în continuare eforturile de prevenire a IC printr-un management agresiv al acestor factori de risc. O direcție potențială este valorificarea evoluției sistemelor de sănătate integrate și a utilizării din ce în ce mai mari a datelor electronice de sănătate, prin care o analiză automată și un rezumat al elementelor de risc documentate care să conducă la o estimare a riscului ar putea fi incluse în domeniile de îngrijire a pacienților pentru a permite screening-ul continuu pentru risc și evaluarea eficacității intervențiilor relevante. Un astfel de proces ar putea genera, de asemenea, alerte clinice pentru a informa screening-ul și modificările terapeutice. (Vezi și capitolul 31.)

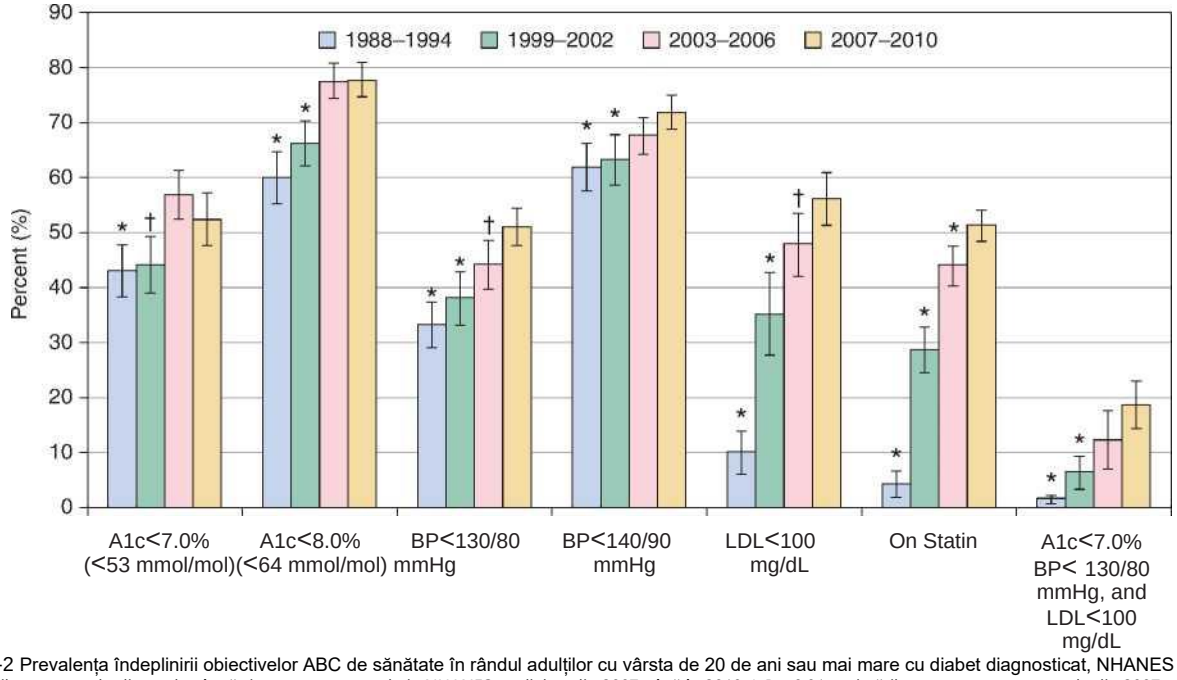


FIGURA 25-2 Prevalența îndeplinirii obiectivelor ABC de sănătate în rândul adulților cu vârsta de 20 de ani sau mai mare cu diabet diagnosticat, NHANES 1988 până în 2010. Estimările sunt standardizate de vârstă și gen pentru populația NHANES cu diabet din 2007 până în 2010. * $P < 0,01$, estimările sunt comparate cu cele din 2007 până în 2010. † $P < 0,05$, estimările sunt comparate cu cele din 2007 până în 2010. LDL = lipoproteine cu densitate scăzută. *(Modificat din Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, et al: Prevalența îndeplinirii obiectivelor A1c, tensiunii arteriale și LDL în rândul persoanelor cu diabet zaharat, 1988-2010.* Diabetes Care *36:2271-2279, 2013.)*

Screening cu biomarkeri

În teorie, biomarkerii sunt variabile biologice care sunt capabile să ofere informații despre prezența, severitatea și prognoza unei afecțiuni de interes. În practică, termenul de *biomarker în* IC este limitat la analiții circulanți din ser și plasmă care reflectă diferite aspecte ale fiziopatologiei IC dincolo de panourile de hematologie și biochimie de rutină. Pentru a fi util din punct de vedere clinic, trebuie demonstrat că un anumit biomarker oferă informații suplimentare care pot modifica luarea deciziilor clinice sau pot ghida intervențiile, dincolo de o evaluare clinică atentă.

Peptide natriuretice

Nivelurile circulante ale peptidei natriuretice ale creierului biologic activ (BNP) și peptida N-terminală precursor biologic inert (NT-proBNP) sunt crescute ca răspuns la presiunea mare de umplere ventriculară și au fost bine stabilite ca biomarkeri importanți de diagnostic și prognostic în rândul pacienților cu semne și simptome de IC evidentă. Succesul observat în demonstrarea valorii lor în contextul clinic al IC simptomatică a declanșat interesul pentru evaluarea acestor biomarkeri ca instrumente de screening pentru riscul de IC. În studiile asupra populației și în cohortele cu IC în stadiul A sau B, adăugarea fie de măsurători NT-proBNP, fie BNP ajută la rafinarea capacității de predicție a factorilor de risc clinici tradiționali în prezicerea riscului de spitalizare și mortalitate incidente cu IC, în special la pacienții cu diabet. [24,27–29] În plus, în studiile populaționale care au inclus imagistica cardiacă, combinația dintre un scor de risc clinic ridicat și un BNP sau NT-proBNP crescut a avut caracteristicile predictive ideale pentru a detecta LVSD subclinic, LVH și disfuncția diastolică. [30,31] Dacă predicția și stratificarea riscului îmbunătățite pot modifica strategiile de management și, la rândul lor, pot îmbunătăți rezultatele pacientului, rămâne incert. Date recente sugerează că o evaluare rafinată a riscului de HF cu utilizarea NT-proBNP iar factorii de risc clinici în combinație cu îngrijirea clinică colaborativă cu mai multe fațete pot reduce potențial incidența IC clinică. Studiul St. Vincent's Screening to Prevent Heart Failure (STOP-HF) a fost conceput ca un studiu pragmatic, prospectiv randomizat, pentru a examina eficacitatea unui program de screening care utilizează BNP și îngrijire colaborativă într-o populație cu risc în reducerea IC nou diagnosticată și a prevalenței IC în stadiul B. Studiul a constatat că pacienții randomizați în brațul de intervenție (screening BNP și îngrijire colaborativă) au avut o incidență mai mică a funcției disfuncției ventriculare cu sau fără IC evidentă (odds ratio [OR], 0,55; interval de încredere [IC] 95%, 0,37-0,82; $P = 0,003$). Acest lucru poate fi mediat de o îngrijire mai bine coordonată, un accent sporit pe aderarea la tratamentele recomandate de ghid și comportamente sănătoase de viață, o rată mai mare de - ecocardiografie de screening și o prescripție semnificativ mai mare a terapiei bazate pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) . Cu toate acestea, proporția pacienților cu diabet zaharat din studiu a fost relativ scăzută (mai puțin de 20%). În plus, rata evenimentelor din studiul STOP-HF a fost relativ scăzută și rămâne de stabilit dacă rata mai scăzută a diagnosticului de IC se va traduce într-adevăr la rezultate clinice îmbunătățite pe termen lung în comparație cu practica standard de îngrijire.

Troponină cardiacă

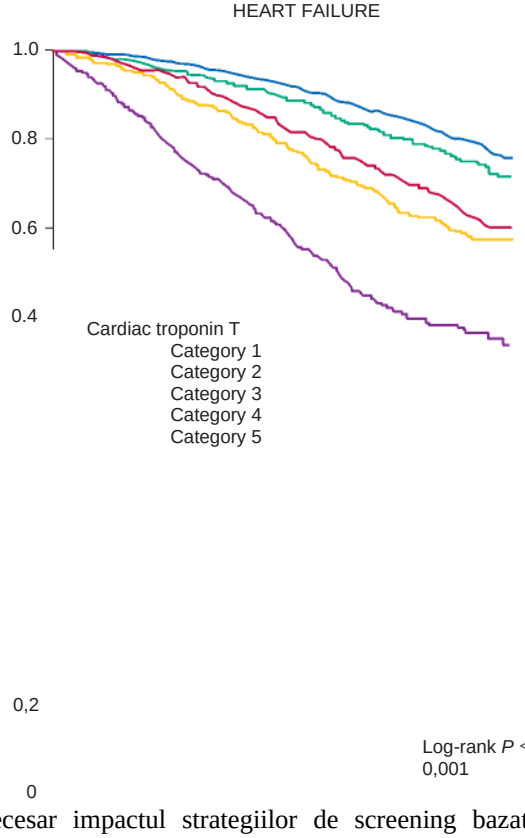
Troponinele cardiace sunt proteine sarcomice cheie responsabile pentru funcția contractilă a miocitelor cardiace. Nivelurile circulante detectabile, un marker al necrozei miocitelor, au fost utilizate de mult timp în diagnosticul și prognosticul sindroamelor coronare acute, [32–35] miocardită, [36] și HF. [37–39] Specificitatea troponinei cardiace ca biomarker pentru necroza miocardică susține utilitatea sa adjuvantă demonstrată atunci când este adăugată la factorii de risc clinic pentru stratificarea riscului la indivizi aparent sănătoși, pentru a le

25

discrimina pe cei cu cel mai mare risc de a dezvolta IC. [40–43] Mai mult decât atât, noile generații de

Testele de troponină cardiacă cu sensibilitate de detecție semnificativ îmbunătățită au dus la proporții mult mai mari de cohorte testate cu niveluri detectabile, permițând analiza asocierii lor cu patologia CV subclinica și riscul CV subsecvent pe tot spectrul concentrațiilor circulante . De exemplu, în studiul multietnic, bazat pe populație, Dallas Heart Study, nivelurile detectabile ale troponinei cardiac T de înaltă sensibilitate (hs-cTnT; limita inferioară de detecție 0,003 ng/mL) au fost asociate cu creșterea LVH și a volumului diastolic al ventriculului stâng (LVEDV) și cu o fracție redusă modestă de ejecție a ventriculului stâng (ejecție cMLVEF). [40] Niveluri mai ridicate de hs-cTnT au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut de mortalitate ulterioară de toate cauzele de la 1,9% (95% IC 1,5%-2,6%) la 28,4% (95% IC 21,0%-37,8%) în intervalele treptat mai mari ale hs-cTnT în timpul unui nivel mediu de urmărire (P-04) < 0.0.0. ani. [40] Într-un studiu separat bazat pe populație , concentrat pe indivizi mai în vârstă (65 de ani sau mai mult), niveluri mai ridicate ale nivelurilor inițiale de hs-cTnT și modificări ale nivelurilor de cTnT au fost asociate semnificativ cu IC incidentă și moarte CV (Fig. 25-3). [43] Deși valoarea predictivă globală a troponinelor este independentă de prezența diabetului , amploarea valorii incrementale a troponinelor în prezicerea incidentului IC în rândul pacienților cu diabet este mai puțin definită. [44]

Deoarece diferiți biomarkeri pot reflecta căi fiziopatologice specifice și diferite care contribuie la deteriorarea miocarală, încorporarea mai multor astfel de biomarkeri în modelele de predicție a riscului poate îmbunătăți și mai mult predicția riscului, dincolo de cea obținută folosind predictori individuali de biomarkeri. [45 - 47] Înainte ca astfel de strategii să poată fi încorporate cu ușurință în practică, mai multe date despre eficiența costurilor și



va fi necesar impactul strategiilor de screening bazate pe biomarkeri asupra rezultatelor clinice.

	0	3	6	9 w-up	12 ani	15	18
			Follo	timp,			
Nu. în pericol							
[illegible]	1427	1380	1281	1131	956	763	461
Categoria 2	697	658	586	508	401	291	169
Categoria 3	700	642	550	435	333	231	131
Categoria 4	697	628	505	377	272	176	99
Categoria 5	700	532	357	213	119	77	36

FIGURA 25-3 Asocierea măsurătorilor seriale ale cTnT utilizând un test sensibil cu IC incidentă la adulții în vârstă. Categoriile de concentrații de cTnT au fost împărțite în categoria 1 (< 3,00 pg/mL), categoria 2 (3,00 până la 5,44 pg/ml), categoria 3 (5,45 până la 8,16 pg/ml), categoria 4 (8,17 până la 12,94 pg/ml) și categoria 5 (> 12,94 pg/mL). *(Modificat din deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH și colab.: Asociația măsurilor în serie ale troponinei T cardiace folosind un test sensibil cu insuficiență cardiacă incidentă și mortalitate cardiovasculară la adulții în vârstă,* JAMA *304:2494-2502, 2010.)*

Screening cu imagistica

În era imagistică CV multimodală, detectarea disfuncției sistolice sau diastolice ale VS poate fi realizată cu ușurință cu precizie ridicată . Ecocardiografia convențională bidimensională (2-D) sau mai nouă tridimensională (3-D), cMRI, tomografie computerizată (CT) coronariană angiografie cu ventricul stâng și imagistica cu radionuclizi ar putea fi utilizate pentru a determina funcția VS, pentru a evalua prezența bolii coronariene obstructive (CAD), pentru a determina amploarea contracției viabile, fie a miocardiei, fie a contracției viabile a VS. modalități de sine stătătoare sau în combinație cu tehnici de imagistică complementare. În ciuda progreselor tehnologice, rămâne neclar dacă screening-ul ghidat de imagistică ar optimiza în continuare prevenirea primară a IC sau ar fi rentabil. În Cardiovascular Health Study (CHS), un studiu de cohortă observațional prospectiv multicentric, cercetătorii au descoperit că dintre cei 4137 de participanți fără IC predominantă, 107 (2,6%) au avut FEVS subnormală (< 45%) și 210 (5,1%) au avut o FEVS redusă la limită (45% până la 54%), cu determinări cardiace inițiale. Deși FEVS anormală (< 55%) a fost asociată cu o mortalitate CV crescută, independent de factorii clinici și de nivelul NT-proBNP, FEVS nu a oferit o valoare predictivă incrementală semnificativă pentru IC incidentă atunci când a fost adăugată la nivelurile de NT-proBNP și factorii de risc clinici tradiționali. [48] Aceste constatări, împreună cu prevalența scăzută a LVSD asimptomatice observată în populația generală adultă (2% până la 10%), [11 - 20 , 49] nu susțin rațiunea utilizării modalităților convenționale de imagistică CV ca instrument primar de screening pentru a identifica persoanele cu risc de IC clinică. În plus, unele dintre aceste modalități implică o expunere semnificativă la radiații (de exemplu, CT și scanări cu radionuclizi) și costuri (de exemplu, imagistica prin rezonanță magnetică [IRM] și tomografie computerizată cu emisie de foton unic [SPECT]), limitând astfel utilitatea lor ca instrumente generale de screening. Preselecția unui subset mic cu risc mai mare pe baza markerilor de risc clinic și biomarker poate îmbunătăți randamentul unui program de screening bazat pe imagistică, dar ar trebui studiată eficacitatea acestuia asupra îmbunătățirii rezultatelor.

STRATEGII PENTRU MODIFICAREA RISCURILOR

Scopul final al prevenției primare a IC la pacienții cu diabet este de a minimiza remodelarea cardiacă adversă prin reducerea riscului de necroză miocardică sau factori de stres. Acest lucru

poate fi realizat prin abordarea directă a factorilor de risc prevalenți în rândul pacienților cu diabet, cum ar fi boala coronariană (CHD), hipertensiunea arterială, dislipidemia și obezitatea. Agenții farmacologici specifici indicați pentru alte complicații microvasculare și macrovasculare ale diabetului ar putea oferi o reducere paralelă a riscului de IC incidentă, în plus față de indicațiile lor primare. Lipsesc dovezi directe privind eficacitatea și rentabilitatea măsurilor de prevenire a IC, majoritatea recomandărilor actuale se bazează fie pe (1) date observaționale privind asocierea anumitor factori de risc cu riscul de IC; sau (2) obiective secundare ale trialurilor randomizate controlate în care IC incidentă a fost măsurată în mod inconsecvent și cărora adesea le lipsea puterea statistică adecvată pentru a detecta eficacitatea adevărată. În cele din urmă, considerații speciale cu privire la regimurile de tratament al diabetului zaharat ale pacienților cu risc de a dezvolta IC sunt justificate și sunt revizuite pe scurt aici.

Boli coronariene și diabet

CHD rămâne cel mai important factor de risc pentru IC incidentă în rândul pacienților cu diabet (vezi Capitolul 7). În comparație cu omologii lor nediabetici, pacienții cu diabet zaharat au mai multe șanse de a avea CHD și de a avea boală multivasală atunci când este prezentă CHD, prezintă un risc crescut de ischemie miocardiană silențioasă, au mai multă ischemie cardiacă microvasculară și prezintă un risc crescut de restenoză după procedurile de revascularizare. Toți acești factori contribuie la riscuri mai mari și la creșterea severității infarctului miocardic, care la rândul său crește riscul de LVSD post-IM și IC în aval. Prin urmare, gestionarea cuprinzătoare și agresivă, care include tratamente farmacologice și modificări ale stilului de viață, a acestei comorbidități predominante este cheia pentru reducerea eficientă a riscurilor de a dezvolta IC evidentă.

În ciuda progreselor în tratamentul IM acut din ultimele decenii, acesta rămâne o cauză importantă a IC clinică, în - special în rândul pacienților cu diabet. Cu toate acestea, cu excepția intensității terapiilor antitrombotice (vezi capitolele 16 și 21) și alegerea stenturilor coronariene în revascularizarea percutanată (vezi capitolul 17), gestionarea pacienților cu infarct miocardic acut este în mare măsură similară indiferent de diagnosticul de diabet (vezi capitolul 17). Capitolele 20 , 21 și 22).

Prevenirea insuficienței cardiace post-infarct miocardic

În plus față de insulta ischemică inițială cauzată de un episod de IM acut, pacienții cu diabet sunt expuși riscului de recidivă a evenimentelor ischemice, care vor epuiza treptat miocitele funcționale rămase și vor duce la remodelare adversă continuă și la activarea neurohormonală cu risc crescut de progresie la IC. Terapiile care vizează reducerea remodelării adverse post-IM și viitoarele IM vor duce probabil la un risc mai mic de apariție a IC.

RAAS este activat imediat după MI. Angiotensina II joacă un rol cheie în remodelarea precoce a zonei de infarct și mediază fibroza prin aldosteron și alți mediatori ai căii fibrotice, cum ar fi factorul de creștere transformant beta (TGF- β), factorul de creștere a țesutului conjunctiv și inhibitorul tisulare al metaloproteinaza matricei 1 (MMP-1). Unul dintre primele studii care a demonstrat efectul protector cardiac al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) la pacienții cu LVSD post-IM a fost studiul de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE). [50] Acest studiu a arătat că administrarea pe termen lung de captopril la pacienții post-IM cu FEVS sub 40% a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității de toate cauzele, a riscului de IM recurent și a incidenței IC severă (reducerea riscului relativ de 34%). [50] Într-o analiză de subgrup, estimarea punctuală a reducerii riscului în rândul pacienților cu diabet a fost în concordanță cu constatările studiului principal. Cu toate acestea, din cauza dimensiunii relativ mai mici a eșantionului din subgrupul de diabet și a lipsei de putere statistică bazată pe puține evenimente, diferența de tratament în cadrul subgrupului de diabet nu a fost semnificativă statistic. [50] , [51] Această constatare a fost confirmată de studiile de prevenire a disfuncției ventriculare stângi (SOLVD-Prevention), care a înrolat 4228 de pacienți cu FEVS sub 35%, dintre care 83% au avut un IM la mai mult de 30 de zile de la intrare. Studiul a arătat că tratamentul cu enalapril (până la 20 mg o dată pe zi) a redus semnificativ incidența progresiei către IC evidentă și rata spitalizărilor asociate. [52] În substudiul de ecocardiografie al studiului SOLVD-Prevention, enalaprilul a fost asociat cu o dilatare mai mică a VS și LVH la pacienții cu IC în stadiul B. [53] În mod similar, analiza de subgrup a studiului SOLVD-Prevention a arătat că prezența diabetului zaharat a fost asociată cu un prognostic advers; cu toate acestea, efectul tratamentului cu enalapril și impactul acestuia asupra incidentului IC au fost similare în profilul de risc al pacienților, care i-a inclus pe cei cu diabet. [54] În concordanță cu alte studii, studiul TRACE a arătat că tratamentul cu trandolapril la subgrupul de pacienți înrolați cu diabet zaharat (237 din 1749 de pacienți [14%]) a fost asociat cu un risc mai scăzut de progresie la IC severă (risc relativ 0,38; IC 95% 0,21-0,67), dar nici o reducere semnificativă a acestui grup final nu a fost semnificativă. [55] În mod similar, în studiul GISSI-3, tratamentul cu lisinopril versus placebo a fost evaluat la pacienții cu IM acut; magnitudinea reducerii riscului relativ pentru mortalitatea de orice cauză la 6 săptămâni în favoarea - lisinoprilului a fost cea mai mare în subgrupul de pacienți cu diabet zaharat versus fără diabet (Fig. 25-4). [56]

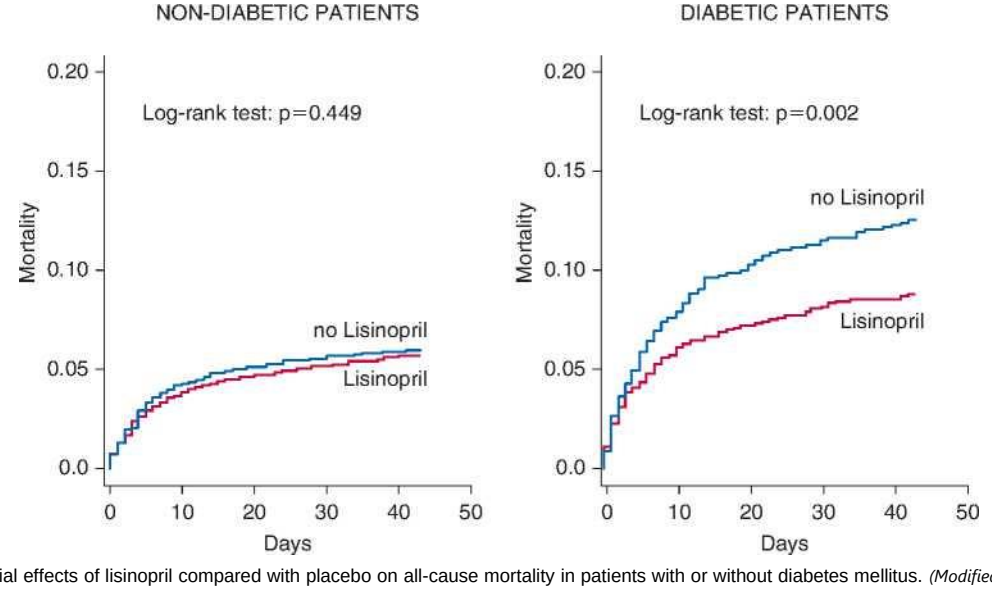


FIGURE 25-4 Differential effects of lisinopril compared with placebo on all-cause mortality in patients with or without diabetes mellitus. *(Modified from Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al: Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study,* Circulation *96:42394245, 1997.)*

În schimb, tratamentul cu lisinopril față de placebo nu a fost diferit din punct de vedere statistic în niciunul dintre subgrupurile stratificate în funcție de starea diabetică pentru obiectivul combinat de mortalitate și morbiditatea disfuncției VS (definită ca [1] IC clinică, [2] FEVS asimptomatică de 35% sau mai mică, sau [3] FEVS peste 35% sau mai mult cu FEVS mai mare de 35%, dar cu segmentul evalcardic de 45% sau mai mult ecocardiografie 2-D)—cu diabet zaharat, 21,6% versus 24,5% (OR 0,85, 95% CI 0,71-1,01); și fără diabet , 14,3% față de 15,5% (OR 0,91; 95% CI 0,83-1,00). Paradoxul aparent în comparație cu obiectivul primar al mortalității ar putea fi explicat prin mortalitatea mai scăzută în timpul fazei acute la pacienții tratați cu lisinopril, ceea ce a condus, în consecință, la o sarcină remanentă a morbidității pentru LVSD post-IM în rândul supraviețuitorilor (Fig. 25-5).

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială coexistă adesea cu diabetul și adipozitatea viscerală și reprezintă un factor de risc major atât pentru complicațiile macrovasculare, cât și pentru cele microvasculare, inclusiv riscul crescut de incidente de IC în rândul pacienților cu diabet. Hipertensiunea arterială netratată accelerează progresia aterosclerozei, iar suprasolicitarea cronică a presiunii duce la LVH dezadaptată, disfuncție diastolică și ischemie subendocardică cauzată de afectarea perfuziei microvasculare, iar la unii pacienți apare LVSD. Prin urmare, gestionarea adecvată a hipertensiunii arteriale este un obiectiv cheie al tratamentului în îmbunătățirea rezultatelor clinice generale ale pacienților cu diabet zaharat și în special în prevenirea progresiei către IC. (Vezi și capitolul 14.)

Studiul prospectiv al diabetului din Regatul Unit (UKPDS) a

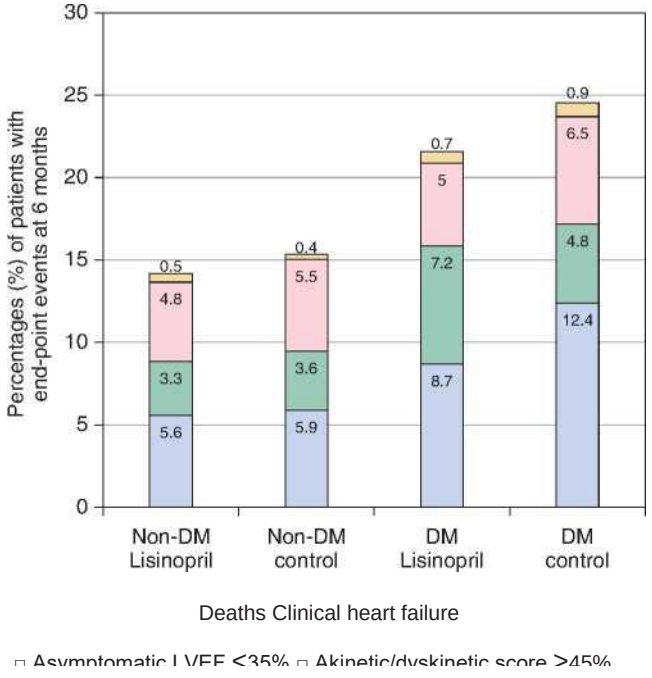


FIGURE 25-5 Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality and secondary endpoints in diabetic (DM) and nondiabetic (non-DM) patients with acute MI at 6 months follow-up. *(Modified from Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al: Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study,* Circulation *96:4239-4245, 1997.)*

control mai redus al TA (< 180/105 mm Hg) la 1148 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat și hipertensiune arterială. [57] Pe o perioadă medie de urmărire de aproximativ 10 ani, mai mult
controlul intens al TA a scăzut riscul de a dezvolta IC (raportul de risc 0,44; 95% CI 0,2-0,94, *P* = 0,043). UKPDS a demonstrat, de asemenea, că captoprilul și atenololul au fost comparabil eficiente în reducerea riscului de IC și a altor complicații legate de diabet.

Rolul losartanului blocant al receptorilor de angiotensină (BRA) în reducerea riscului de spitalizare incidentă cu IC în rândul pacienților cu diabet zaharat a fost raportat din analizele pacienților cu diabet zaharat înrolați în două studii randomizate: (1) cohorta diabetică a studiului LIFE (Intervenția Losartan pentru Reducerea endpointului în hipertensiune arterială), care a înrolat pacienți cu HVS, hipertensiune arterială și hipertensiune arterială595 . și (2) studiul RENAAL (Reducerea punctelor finale în NIDDM cu Angiotensin II Antagonist Losartan) de pacienți cu nefropatie diabetică. [58] , [60] Deși studiul RENAAL a vizat înrolarea - pacienților cu nefropatie și nu cu hipertensiune arterială în mod specific, valoarea inițială a TA sistolică medie a fost de 153 mm Hg. [60] În ambele studii, losartanul a fost asociat cu o incidență semnificativ mai scăzută a primei spitalizări pentru IC, comparativ cu placebo în studiul RENAAL (39,3% față de 53,5%; HR 0,74, *P* = 0,037) și față de atenolol în studiul LIFE (10,6% față de 18,7%; Hazard *ratio* (Fig . 25-6). [58]

În ciuda beneficiilor asociate cu tratamentul hipertensiunii la pacienții cu diabet, ținta ideală a TA rămâne discutabilă (vezi și Capitolul 14). Cele mai recente ghiduri de management recomandă ca obiectivul TA să fie mai mic de 140/90 mm Hg, [61] , [62] deși alții susțin o țintă mai mică de 130/80 mm Hg la

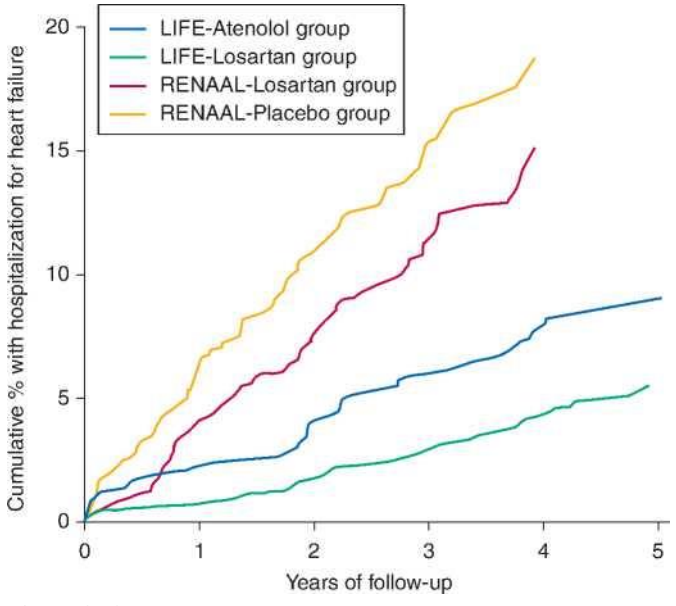


FIGURE 25-6 Incidence of first HF hospitalization in the RENAAL trial (losartan versus control) and the diabetic cohort of the LIFE trial (losartan versus atenolol). *(Modified from Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, et al: Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies,* Am J Cardiol *96:1530-1536, 2005.)*

comparat un control mai intens al TA (< 150/85 mm Hg) cu un

pacienții selectați. [63] Obiectivele specifice ale tratamentului

pentru pacienții cu risc de IC trebuie luate în considerare în scopul minimizării incidentului IC și trebuie individualizate pe baza prezenței comorbidităților, cum ar fi ateroscleroza sau nefropatia (proteinurie) și capacitatea pacientului individual de a tolera antihipertensiv fără efecte adverse semnificative.

Scăderea glicemiei și prevenirea insuficienței cardiace

Hiperglicemia este semnul distinctiv al diabetului zaharat, iar controlul hiperglicemiei este scopul principal al tratamentului la pacienții care îmbătrânesc cu diabet. Hemoglobina glicată, măsurată ca HbA1c, reflectă controlul glicemic timp de câteva luni și este utilizată în mod obișnuit în monitorizarea clinică a răspunsului la tratament; este un marker folosit în mod obișnuit pentru a evalua eficacitatea tratamentului în studiile de cercetare. Deși s-a demonstrat că reducerea HbA1c reduce complicațiile microvasculare în diabet, utilitatea HbA1c ca marker surogat pentru reducerea complicațiilor CV, inclusiv IC, rămâne îndoielnică. [63–65] În plus, impactul controlului glicemic intens și al medicamentelor pentru scăderea glicemiei asupra prevenției IC rămâne în mare parte necunoscut.

Impactul controlului glicemic (vezi de asemenea Capitolul 13)

În general, există un consens că medicii ar trebui să depună toate eforturile pentru a controla hiperglicemia, dar lipsesc dovezile cu privire la efectele (dacă există) controlului glicemiei asupra riscului de IC. [66, 67] Mai multe studii au examinat impactul controlului intens al glicemiei asupra complicațiilor vasculare în diabet, dar, din păcate, evenimentele incidente de IC nu au fost colectate uniform și nici adjudecate în mod independent (vezi și Capitolul 26). Cele mai bune date privind rolul controlului intensiv glicemic în reducerea riscului de IC provin dintr-o meta-analiză care include UKPDS, [68.] studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), [69] studiul Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), studiu, [70] și Studiul privind diabetul pentru afacerile veteranilor (VADT). [71] Controlul intensiv al glicemiei a fost asociat cu un risc modest mai scăzut de evenimente cardiovasculare majore (HR 0,91, 95% CI 0,84-0,99), determinat de o reducere cu 15% a riscului de IM (HR 0,85, 95% CI 0,76-0,94). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență pentru evenimentele IC spitalizate sau fatale (HR 1,00, 95% CI 0,86-1,16). [72]

Agenți antihiperglicemici și risc de insuficiență cardiacă

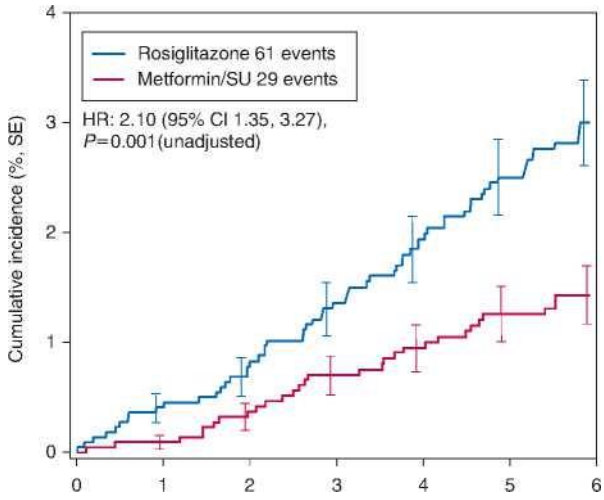
Tiazolidindione

Tiazolidinedionele (TZD), și anume rosiglitazona și pioglitazona, îmbunătățesc sensibilitatea la insulină prin activarea receptorului gamma activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR- γ), care la rândul său reduce nivelul de glucoză din sânge. [73] Datorită eficacității controlului glicemic, atât ca monoterapie, cât și în combinație cu sulfoniluree, metformină și insulină, utilizarea TZD s-a extins inițial rapid la nivel mondial după introducerea lor clinică în 1997. Cu toate acestea, rezultatele studiilor observaționale ulterioare de după punerea pe piață, meta-analizele și îngrijorarea privind utilizarea TZD asociată cu riscul crescut de utilizare a TZD. [73–79a]

Principalele efecte secundare ale TZD care indică potențial IC au fost semne de retenție de lichide, cum ar fi edemul pedalei și creșterea în greutate. În studiile randomizate inițiale, edemul pedalei a fost raportat la 4,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat pioglitazonă în monoterapie și la 6% până la 7,5% atunci când a fost utilizat în asociere cu metfor min sau sulfoniluree, comparativ cu 1,2% până la 2,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo sau comparatori activi. [80] Incidența edemului este semnificativ mai mare la pacienții cărora li se administrează concomitent insulină – 15,3% dintre pacienții alocați zonei pioglita, comparativ cu 7,0% pentru insulină în monoterapie. [79] Cu toate acestea, incidența edemului raportat de investigator a fost dramatic mai mare în studiul privind rezultatele CV al pioglitazonei, Prospective - Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive), care a înrolat pacienți cu durată lungă.

diabet zaharat și boli CV prevalente la intrarea în studiu. La această populație cu risc ridicat, edem a fost observat la 27,4% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă, comparativ cu 15,9% dintre pacienții tratați cu placebo (P < 0,001). [81, 82] Tendințe similare au fost observate și în cazul rosiglitazonei, cu edem observat la 4,8% dintre pacienții tratați cu rosiglitazonă în monoterapie, comparativ cu 1,3% care au primit placebo în studiile randomizate cu rosiglitazonă. [80] O incidență mai mare a edemului a fost observată la utilizarea rosiglitazonei în asociere cu metformină sau sulfoniluree (3% până la 4%), în comparație cu 1,1% până la 2,2% la pacienții care iau în monoterapie oricare dintre medicamentele de comparație. [80] În mod similar, utilizarea concomitentă a insulinei a fost asociată cu rate mai mari de edem, la 13,1% și 16,2% dintre pacienții care au luat rosiglitazonă 4 sau, respectiv, 8 mg/zi, comparativ cu 4,7% la cei care au luat insulină în monoterapie. [83]

Pioglitazona și rosiglitazona cresc, de asemenea, riscul de insuficiență cardiacă, așa cum s-a observat la pacienții cu diabet zaharat care participă la studii de rezultate majore menite să evalueze siguranța CV a TZD. În studiul PROactive, o proporție semnificativ mai mare de pacienți din pioglitazonă față de brațul placebo au avut un eveniment IC (11% față de 8%; P < 0,0001). Dintre aceste evenimente de IC, mai mulți pacienți cu pioglitazonă decât pacienții placebo (5,7% față de 4,1%) au avut IC gravă - definită de necesitatea spitalizării sau prelungirea spitalizării, IC care a fost fatală sau care pune viața în pericol sau IC care a dus la dizabilitate sau incapacitate semnificativă persistentă (P = 0,007). Este important să evidențiem faptul că evenimentele HF nu au fost obiective prespecificate în studiul PROactive, ci au fost detectate ca parte a raportării standard a evenimentelor adverse și au fost confirmate ulterior prin adjudecarea acestor evenimente de siguranță. [84] În mod similar, utilizarea rosiglitazonei a crescut riscul de spitalizare IC, așa cum s-a observat în studiul Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes (RECORD). [79, 79a] Spitalizarea sau mortalitatea legată de IC a apărut la 61 de persoane din grupul cu rosiglitazonă și 29 din grupul de control activ (HR 2,10, 1,35-3,27; diferență de risc la 1000 de persoane-ani, 2,6, 1,1-4,1) (Fig. 25-7). [79a]



Number at risk						
Rosiglitazone 2220	2130	2069	2008	1944	1884	1017
Metformin/SU 2227	2146	2078	2014	1949	1877	1012

FIGURE 25-7 Kaplan-Meier plots of time to HF (fatal or nonfatal) in the RECORD study (intent-to-treat analysis). *(Modified from Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al: Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial,* Eur Heart J *31:824-831, 2010.)*

Relația mecanicistă și cauzală dintre TZD și HF incidentă rămâne neclară. Cu toate acestea, este în general acceptat că acest lucru este mediat predominant de efectul TZD asupra retenției de lichide crescute, prin urmare demascând disfuncția VS subiacentă (fie diastolică sau sistolica), mai degrabă decât cardiotoxicitatea directă. Cu toate acestea, clinicienii nu ar trebui să ignore semnificația clinică a unor astfel de evenimente, deoarece pacienții care au dezvoltat evenimente de IC au înregistrat rate ridicate de mortalitate (aproximativ 30%) în timpul perioadei de urmărire.

Observațiile și constatările anterioare din studiile PROactive și RECORD susțin recomandările AHA și Asociația Americană de Diabet care sfătuiesc clinicienii să evalueze riscurile individuale ale pacientului înainte de a începe TZD (vezi Caseta 25-1) și să întrerupă utilizarea TZD la pacienții cu IC simptomatică. [79] Mai important, experiențele cu TZD au evidențiat capcana de a se baza pe markeri intermediari, cum ar fi HbA1c, în evaluarea eficienței clinice a agenților de scădere a glicemiei în riscul de complicații macrovasculare.

Inhibitori de dipeptidil peptidază 4

Inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) (saxagliptin, sitagliptin, linagliptin, alogliptin și vildagliptin) potențează acțiunea endogenă a peptidei asemănătoare glucagonului 1 (GLP-1) prin inhibarea degradării sale enzimatice de către DPP-4. Comprimate administrate o dată pe zi cu un risc scăzut de hipoglicemie, inhibitorii DPP-4 sunt din ce în ce mai folosiți pentru controlul glicemic și au fost, în general, considerați siguri în ceea ce privește riscul CV, pe baza absenței semnalelor adverse CV din studiile de fază I până la IIIa.

Studiul Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarct 53 (SAVOR-TIMI 53) a înrolat peste 16.000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu sau cu risc crescut de complicații ale bolii CV, evaluând randomizat cu un tratament orb cu trixagliptin, cu un rezultat primar cu trixagliptin. compus din deces CV, IM și accident vascular cerebral. În general, cu o urmărire mediană a studiului de 2,1 ani, nu s-a detectat niciun beneficiu și niciun rău pentru obiectivul final principal al evenimentului advers CV, îndeplinind pragul de reglementare pentru a exclude o limită superioară de încredere de non-inferioritate de 95% (HR 1,00; 95% CI 0,89-1,12). În contextul prezent, a fost observat un semnal de siguranță de risc crescut pentru spitalizarea IC adjudecată, o componentă predefinită a obiectivului secundar de eficacitate , cu saxagliptin (3,5% față de 2,8%; HR 1,27, 95% CI 1,07-1,51; *P* = 0,007). [85] Aceasta a fost o constatare neașteptată, având în vedere observațiile anterioare ale efectelor miocardice favorabile ale inhibitorilor DPP-4 în diferite modele experimentale de HF [86 - 90] și, dacă aceste rezultate din analizele de studii secundare sunt adevărate, ridică întrebarea dacă acesta poate fi un efect de clasă. Studiul Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care (EXAMINE) a evaluat efectele alogliptinei versus placebo la 5380 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și un eveniment recent de sindrom coronarian acut și, similar cu SAVOR, a demonstrat neinferioritatea în ceea ce privește efectul alogliptinei (MACE HR) asupra aceluiași eveniment advers principal în trei puncte (MACE). 0,96 o limită superioară a intervalului de încredere repetat unilateral de 1,17) [90a] pe o perioadă de urmărire medie de 18 luni. În analizele preliminare post-hoc (nepublicate), s-a observat o creștere numerică a evenimentelor de IC spitalizate în grupul cu alogliptin, deși această diferență nu a atins semnificație statistică (3,9% față de 3,3%; HR 1,19, 95% CI 0,89-1,58). Niciun mecanism nu a avut încă a fost propus să țină cont de posibilitatea creșterii riscului de IC cu inhibitorii DPP-4 și, din păcate, nu a fost efectuată o evaluare sistematică a structurii sau funcției cardiace în niciunul dintre aceste două studii clinice.

Insulină

Relația dintre utilizarea insulinei și riscul incidentului de IC este neclară. Din punct de vedere mecanic, administrarea acută de insulină este considerată a fi asociată cu retenția de lichide, potențial mediată de retenția renală crescută de sodiu cauzată de insulină, [91.] și poate contribui teoretic la IC evidentă în rândul pacienților cu risc. În plus, administrarea cronică de insulină este asociată cu creșterea în greutate și obezitatea, factori de risc cunoscuți pentru IC incidentă. Cu toate acestea, datele din studiile prospective randomizate lipsesc în mare măsură, cu excepția unui studiu care a evaluat efectele CV ale insulinei glargin față de îngrijirea obișnuită la pacienții cu diabet precoce sau cu metabolizare prediabetică a glucozei, studiul Reducerea rezultatului cu intervenția inițială cu Glargine (ORIGIN). ORIGIN Persoanele randomizate în vârstă de 50 de ani sau peste cu factori de risc CV, plus glucoză a jeun afectată, toleranță la glucoză afectată sau diabet zaharat de tip 2 timpuriu, pentru a primi insulină glargin sau îngrijire standard. Spitalizarea legată de IC a fost o componentă prespecificată a obiectivului secundar compus. La o urmărire mediană de 6,2 ani (interval interquartil, 5,8 până la 6,7), nu a existat nicio diferență statistică în ceea ce privește riscul de spitalizare IC între grupurile de studiu (HR 0,90; IC 95% 0,77 1,05; *P* = 0,16). [92]

Dovezile cu privire la impactul potențial al altor agenți de scădere a glicemiei emergente asupra riscului de IC lipsesc în cea mai mare parte, fiind în prezent în curs de desfășurare numeroase studii mari privind rezultatele CV. Agoniștii GLP-1 (exenatidă, liraglutidă) pot avea beneficii pentru pacienții cu risc de IC, pe baza studiilor timpurii care demonstrează efecte favorabile asupra măsurilor funcției cardiace. De exemplu , într-un studiu mic al pacienților cu disfuncție severă a VS după IM acut și reperfuzie, pacienții tratați cu o perfuzie de GLP-1 de 3 zile au avut o creștere mai mare a FEVS (de la 29% ± 2% la 39% ± 3%, *P*< 0,01) comparativ cu controalele istorice (28% ± 2% ± 2% ± 2%). [93] Pacienții tratați cu GLP-1 au avut, de asemenea, o durată mai scurtă de spitalizare (6 față de 10 zile, *P* < 0,02). Într-un alt studiu clinic randomizat, încrucișat, la pacienți cu o FEVS scăzută (< 35%) și cu simptome de IC de clasă III sau IV de la New York Heart Association (NYHA), exenatida agonistului GLP-1 a crescut semnificativ indicele cardiac și a scăzut presiunea capilară pulmonară comparativ cu placebo. [94]

Deși rămâne o lipsă de dovezi concludente cu privire la rezultatele BCV pe termen lung cu utilizarea GLP-1, mai multe studii au arătat, de asemenea, efecte favorabile asupra profilurilor factorilor de risc CV cu acești agenți, cum ar fi scăderea TA sistolică, pierderea în greutate și posibil îmbunătățirea profilului lipidic, iar aceste efecte pot juca, la rândul lor, un rol în prevenirea primară a IC la pacienții cu diabet zaharat. [95]

O altă clasă de agenți care sunt promițătoare pentru potențiale beneficii în prevenirea IC este inhibitorii cotransportorului sodiu-glucoză 2 (SGLT-2) (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin). Antagoniștii SGLT-2 inhibă recuperarea glucozei din urină prin blocarea SGLT-2 în tubul proximal, determinând glucozuria să apară la concentrații mult mai mici de glucoză plasmatică. Acest lucru are ca rezultat o pierdere de 200 până la 400 kcal/zi și o anumită diureză, reducând astfel greutatea corporală și scăderea TA - ambele potențial favorabile pentru prevenirea IC și sugerând un rol potențial al acestor

medicamente în gestionarea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și prevalenți.

HF. Până când sunt disponibile date suplimentare din programele de studii clinice aflate în desfășurare în această clasă de medicamente, toate aceste efecte asupra IC rămân speculative.

PROVOCĂRI ÎN PREVENIREA INSUFICIENȚEI CARDIACĂ ȘI DIRECȚII VITORIALE

Prevenirea IC este o prioritate de sănătate publică, iar crearea de strategii pentru detectarea și tratarea pacienților cu risc de IC va fi esențială. Recunoașterea factorilor de risc majori, cum ar fi diabetul, este importantă, dar există dovezi limitate care să indice cele mai bune strategii de identificare a pacienților pentru a preveni progresarea în stadiul B (asimptomatic cu disfuncție VS) sau în stadiul C sau D (IC simptomatică). Mergând înainte, strategiile de prevenire în populația cu diabet zaharat vor necesita probabil eforturi multidimensionale, inclusiv managementul hiperglicemiei și tratamentul altor comorbidități comune asociate cu riscul de IC. [96, 97] Cu toate acestea, dovezile necesare vor necesita probabil studii clinice ample, pragmatice, care evaluează riguros diferite abordări ale strategiilor de scădere a glicemiei și/sau alte îngrijiri pentru pacienții cu diabet. [98]

Referințe

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL și colab.: Statistici pentru boli de inimă și accident vascular cerebral — actualizare 2013: un raport de la Asociația Americană a Inimii, *Circulation* 127(1):e6 – e245, 2013.
2. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP: Epidemiologia clinică a insuficienței cardiace: sarcina sănătății publice și private, *Eur Heart J* (19 Suppl P): P9 – P16, 1998.
3. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP și colab.: Predictorii insuficienței cardiace congestive la vârstnici: Studiul de sănătate cardiovasculară, *J Am Coll Cardiol* 35(6):1628 – 1637, 2000.
4. HeJ, Ogden LG, Bazzano LA, et al: Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă la bărbați și femei din SUA: studiu de urmărire epidemiologică NHANES I, *Arch Intern Med* 161(7):996 – 1002, 2001.
5. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Rolul diabetului în insuficiența cardiacă congestivă: studiul Framing ham, *Am J Cardiol* 34(1):29 – 34, 1974.
6. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE și colab.: Incidența insuficienței cardiace congestive în diabetul de tip 2 : o actualizare, *Diabetes Care* 27(8):1879 – 1884, 2004.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Asocierea glicemiei cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observațional prospectiv, *BMJ* 321 (7258):405 – 412, 2000.
8. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al: Control glicemic și insuficiență cardiacă printre pacienții adulți cu diabet, *Circulation* 103(22):2668 – 2673, 2001.
9. Vaur L, Gueret P, Lievre M, și colab: Dezvoltarea insuficienței cardiace congestive la pacienții diabetici de tip 2 cu microalbuminurie sau proteinurie: observații din studiul DIABHYCAR (type 2 DIA Betes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril), *Diabetes Care* 26(3):855 – 855 – 8063,.
10. Hunt SA, Baker DW, Chin MH și colab.: Ghidurile ACC/AHA pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace cronice la adulți: rezumat executiv un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitet to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure in International Society): Transplant; Aprobat de Heart Failure Society of America, *Circulation* 104(24):2996 – 3007, 2001.
11. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al: Prevalența și semnificația prognostică a etapelor insuficienței cardiace: aplicarea criteriilor de stadializare a insuficienței cardiace a Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă în comunitate, *Circulation* 115(12):1563 – 1570, 2007.
12. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG și colab.: Prevalența insuficienței cardiace și a disfuncției ventriculare sistolice la australienii mai în vârstă: Studiul Canberra Heart, *Med J Aust* 184(4):151 – 154, 2006.
13. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ și colab.: Istoria naturală a disfuncției sistolice ventriculare stângi asimptomatice în comunitate, *Circulation* 108(8):977 – 982, 2003.
14. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, și colab.: Povara funcției ventriculare sistolice și diastolice în comunitate: aprecierea sferei epidemiei de insuficiență cardiacă, *JAMA* 289 (2): 194 – 202, 2003.
15. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al: O evaluare bazată pe populație a disfuncției sistolice ventriculare stângi la adulții de vârstă mijlocie și în vârstă: Studiul Strong Heart, *Am Heart J* 141 (3): 439 – 446, 2001.
16. Davies M, Hobbs F, Davis R și colab.: Prevalența disfuncției sistolice ventriculare stângi și a insuficienței cardiace în Studiul de screening Echocardiographic Heart of England: un studiu bazat pe populație, *Lancet* 358(9280):439 – 444, 2001.
17. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al: Prevalența insuficienței cardiace și a disfuncției ventriculare stângi în populația generală; Studiul de la Rotterdam, *Eur Heart J* 20(6):447 – 455, 1999.
18. Schunkert H, Broeckel U, Hense HW, et al: Left-ventricular dysfunction, *Lancet* 351(9099):372, 1998.
19. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A și colab.: Disfuncție sistolică a ventriculului stâng simptomatică și asimptomatică într-o populație urbană, *Lancet* 350(9081):829 – 833, 1997.
20. Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H, et al: Sexul, vârsta și boala afectează masa ventriculară stângă ecocardiografică și funcția sistolica la vârstnicii cu viață liberă. Studiul sănătății cardiovasculare, *circulație* 91(6):1739 – 1748, 1995.
21. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F și colab.: Diferențele rasiale în insuficiența cardiacă incidentă printre adulții tineri, *N Engl J Med* 360(12):1179 – 1190, 2009.
22. Kannel WB, D ' Agostino RB, Silbershatz H, et al: Profile for estimating risk of heart failure, *Arch Intern Med* 159(11):1197 – 1204, 1999.
23. Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, și colab.: Predicția insuficienței cardiace incidente la vârstnici: scorul de insuficiență cardiacă ABC de sănătate, *Circ Heart Fail* 1(2):125 – 133, 2008.
24. Kalogeropoulos A, Psaty BM, Vasan RS și colab.: Validarea modelului de insuficiență cardiacă Health ABC pentru predicția riscului de insuficiență cardiacă incidentă: Studiul de sănătate cardiovasculară, *Circ Heart Fail* 3 (4):495 – 502, 2010.
25. Gupta S, Berry JD, Ayers CR, et al: Scorul de insuficiență cardiacă Asociația de Sănătate, Îmbătrânire și Compoziție Corporală (ABC) cu anomalii structurale și funcționale cardiace la persoanele tinere, *Am Heart J* 159(5):817 – 824, 2010.
26. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, et al: Prevalența îndeplinirii obiectivelor pentru A1C, tensiunea arterială și LDL în rândul persoanelor cu diabet zaharat, 1988-2010, *Diabetes Care* 2013.
27. McKie PM, Cataliotti A, Lahr BD și colab.: Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B pentru deces și evenimente cardiovasculare la subiecții sănătoși cu insuficiență cardiacă în stadiul A/B , *JAm Coll Cardiol* 55(19): 2140 – 2147, 2010.
28. Onodera M, Nakamura M, Tanaka F și colab: Peptida natriuretică de tip B plasmă este utilă pentru evaluarea riscului cardiovascular la subiecții cu diabet din comunitate: comparație cu albuminuria, *Int Heart J* 53(3):176 – 181, 2012.
29. Wang TJ, Larson MG, Levy D și colab: Nivelurile plasmatice de peptide natriuretice și riscul de evenimente cardiovasculare și deces, *N Engl J Med* 350(7):655 – 663, 2004.
30. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR și colab.: Scoruri de risc versus peptide natriuretice pentru identificarea insuficienței cardiace în stadiul B predominant, *Am Heart J* 161(5):923 – 930 e2, 2011.
31. McGrady M, Reid CM, Shiel L, și colab.: Peptida natriuretică de tip B N-terminală și asocierea cu funcția diastolică a ventriculului stâng într-o populație cu risc crescut de insuficiență cardiacă incidentă: rezultate ale Evaluării SCreening a evoluției studiului New-Heart Failure (SCREEN-HF), *Eur J Heart Fail* 15-205857 , 15-2030 :
32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS și colab.: A treia definiție universală a infarctului miocardic, *JAm Coll Cardiol* 60(16):1581 – 1598, 2012.
33. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, și colab.: Diagnosticul precoce al infarctului miocardic cu teste de troponine cardiace sensibile, *N Engl J Med* 361(9):858 – 867, 2009.
34. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al: Sensitive troponin I assay in early diagnostic of acute myocardial infarct, *N Engl J Med* 361(9):868 – 877, 2009.
35. Newby LK, Roe MT, Chen AY, et al: Frecvența și implicațiile clinice ale măsurătorilor discordante ale creatin kinazei-MB și troponinei în sindroamele coronariene acute, *J Am Coll Cardiol* 47 (2): 312 – 318, 2006.
36. Lauer B, Niederau C, Kühl U, și colab.: Troponina T cardiacă la pacienții cu miocardită suspectată clinic , *J Am Coll Cardiol* 30(5):1354 – 1359, 1997.
37. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, et al: Cardiac troponin and outcome in acute heart failure, *N Engl J Med* 358(20):2117 – 2126, 2008.
38. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C și colab.: Măsurarea în serie a nivelurilor de troponina T cardiacă pentru predicția evenimentelor clinice în insuficiența cardiacă decompensată, *J Card Fail* 10(1):43 – 48, 2004.
39. Latini R, Masson S, Anand IS, et al: Valoarea prognostică a concentrațiilor plasmatice foarte scăzute de troponină T la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, *Circulation* 116(11):1242 – 1249, 2007.
40. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al: Asocierea troponinei T detectată cu un test extrem de sensibil și structura cardiacă și riscul de mortalitate în populația generală, *JAMA* 304 (22): 2503 – 2512, 2010.
41. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA și colab.: Troponina T cardiacă măsurată printr-un test foarte sensibil prezice boala coronariană, insuficiența cardiacă și mortalitatea în Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități, *circulație* 123 (13): 1367 – 1376, 2011.
42. Sundstr€om J, Ingelsson E, Berglund L, et al: Troponina cardiacă-I și riscul de insuficiență cardiacă: un studiu de cohortă bazat pe comunitate, *Eur Heart J* 30(7):773 – 781, 2009.
43. de Filippi CR, de Lemos JA, Christenson RH și colab.: Asociația măsurilor în serie ale troponinului T cardiac folosind un test sensibil cu insuficiență cardiacă incidentă și mortalitate cardiovasculară la adulții în vârstă, *JAMA* 304(22):2494 – 2502, 2010.
44. Hallén J, Johansen OE, Birkeland KI, et al: Determinanți și implicații prognostice ale troponinei T cardiace măsurate printr-un test sensibil în diabetul zaharat de tip 2, *Cardiovasc Diabetol* 9:52, 2010.
45. Velagaleti RS, Gona P, Larson MG, et al: Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community, *Circulation* 122(17):1700 – 1706, 2010.
46. Nambi V, Liu X, Chambless LE și colab: Troponina T și peptida natriuretică de tip N-terminal pro-B: o abordare biomarker pentru a prezice riscul de insuficiență cardiacă - riscul de ateroscleroză în studiul comunităților, *Clin Chem* 59 (12): 1802 – 1810, 2013.
47. de Antonio M, Lupon J, Galan A și colab.: Utilizarea combinată a troponinei T cardiace de înaltă sensibilitate și a peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B îmbunătățește măsurătorile performanței peste factorii de risc de mortalitate stabiliți în insuficiența cardiacă cronică, *Am Heart J* 163(5):821 – 828, 2012.
48. deFilippi CR, Christenson RH, Kop WJ, și colab.: Evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng la adulții în vârstă: un adjuvant la testarea peptidelor natriuretice pentru a identifica riscul de insuficiență cardiacă cu debut nou și moarte cardiovasculară? *J Am Coll Cardiol* 58(14):1497 – 1506, 2011.
49. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al: Insuficiența cardiacă congestivă în comunitate: un studiu al tuturor cazurilor incidente în comitatul Olmsted, Minnesota, în 1991, *Circulation* 98(21):2282 – 2289, 1998.
50. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE și colab.: Efectul captoprilului asupra dilatației ventriculare progresive după infarctul miocardic anterior, *N Engl J Med* 319(2):80 – 86, 1988.
51. Moyé LA, Pfeffer MA, Wun CC și colab.: Uniformitatea beneficiului captoprilului în studiul SAVE: analiza subgrupului . Survival and Ventricular Enlargement Study, *Eur Heart J* (15 Suppl B):2 – 8, 1994, discuția 26 – 30.
52. Efectul enalaprilului asupra mortalității și dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse. The SOLVD Investigators, *N Engl J Med* 327 (10):685 – 691, 1992.
53. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C și colab: Efectele terapiei cu enalapril pe termen lung asupra structurii și funcției cardiace la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Rezultatele substudiului de ecocardiografie SOLVD, *Circulation* 91(10):2573 – 2581, 1995.
54. Parker AB, Yusuf S, Naylor CD: Relevanța efectelor tratamentului specific subgrupului: Studiile privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD) revizuite, *Am Heart J* 144(6):941 – 947, 2002.
55. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, et al: Efectul inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei - trandolapril asupra mortalității și morbidității la pacienții diabetici cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut. Grupul de studiu Trace, *JAm Coll Cardiol* 34(1):83 – 89, 1999.
56. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP și colab.: Efectul inhibitorului ACE lisinopril asupra mortalității la pacienții diabetici cu infarct miocardic acut: date din studiul GISSI-3, *Circulation* 96 (12):4239 – 4245, 1997.
57. Control strâns al tensiunii arteriale și riscul de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group, *BMJ* 317(7160):703 – 713, 1998.
58. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB și colab.: Spitalizări pentru noua insuficiență cardiacă printre subiecții cu diabet zaharat în studiile RENAAL și LIFE, *Am J Cardiol* 96(11):1530 – 1536, 2005.
59. Dahl€e of B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol, *Lancet* 359(9311):995 – 1003, 2002.
60. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D și colab.: Efectele losartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie, *N Engl J Med* 345(12):861 – 869, 2001.
61. James PA, Oparil S, Carter BL, et al: 2014 ghid bazat pe dovezi pentru managementul hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8), *JAMA* 311(5):507 – 520, 2014.
62. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertensive: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *J Hypertens* 31 (7):12571 , – 1213.
63. Asociația Americană de Diabet: Standarde de îngrijire medicală în diabet — 2014, *Diabetes Care* (37 Suppl 1):S14 – S80, 2014.
64. Hennekens CH, Hebert PR, Schneider WR și colab.: Perspective academice asupra ghidului Administrației pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite ale Americii pentru industria cu privire la diabetul zaharat, Contemp *Clin Trials* 31(5):411 – 413, 2010.

65. Drucker DJ, Goldfine AB: Siguranța cardiovasculară și dezvoltarea medicamentelor pentru diabet, *Lancet* 377 (9770):977 – 979, 2011.
66. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, și colab: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines, *Circulation* 128(16):1810 – 1852, 2013.
67. Rydén L, Grant PJ, Anker SD și colab.: Orientări ESC privind diabetul, pre-diabet și bolile cardiovasculare dezvoltate în colaborare cu EASD: Grupul operativ pentru diabet, pre-diabet și boli cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului *Inimii (EASD)* : (E30439) 3087, 2013.
68. Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 352(9131):837 – 853, 1998.
69. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al: Effects of intensive glucose downing in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 358(24):2545 – 2559, 2008.
70. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al: Control intensiv al glicemiei și rezultate vasculare la pacienții cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 358(24):2560 – 2572, 2008.
71. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 360(2):129 – 139, 2009.
72. Grupul de control, Turnbull FM, Abraira C și colab.: Controlul intensiv al glucozei și rezultatul macrovascular în diabetul de tip 2, *Diabetologia* 52(11):2288 – 2298, 2009.
73. Yki-Jarvinen H: Thiazolidinediones, *N Engl J Med* 351(11):1106 – 1118, 2004.
74. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y și colab.: Tiazolidinedione, metformin și rezultate la pacienții în vârstă cu diabet și insuficiență cardiacă: un studiu observațional, *Circulation* 111(5):583 – 590, 2005.
75. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA și colab.: Un studiu randomizat, controlat cu placebo, care evaluează efectele rosiglitazonei asupra funcției ecocardiografice și a stării cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență cardiacă de clasă funcțională I sau II a Asociației Inimii de la New York, *JAm Coll Cardiol* 49(16): 10676 , 1067.
76. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, și colab: Utilizarea tiazolidinedonelor și riscul de insuficiență cardiacă la persoanele cu diabet zaharat de tip 2: un studiu de cohortă retrospectiv, *Diabetes Care* 26(11):2983 – 2989, 2003.
77. Singh S, Loke YK, Furberg CD: Tiazolidinedione și insuficiență cardiacă: o teleo-analiză, *Diabetes Care* 30(8):2148 – 2153, 2007.
78. Lago RM, Singh PP, Nesto RW: Insuficiență cardiacă congestivă și moarte cardiovasculară la pacienții cu prediabet și diabet de tip 2 cărora li se administrează tiazolidindione: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate, *Lancet* 370(9593):1129 – 1136, 2007.
79. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, și colab: Rosiglitazone evaluat for cardiovascular outcomes in oral agent combine therapy for type 2 diabet (RECORD): a multicentric, randomized, open-label trial, *Lancet* 373(9681):2125 – 2135, 2009.
79a. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H și colab.: Evenimente de insuficiență cardiacă cu rosiglitazonă în diabetul de tip 2: date din studiul clinic RECORD, *Eur Heart J* 31(7):824 – 831, 2010a.
80. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al: Utilizarea tiazolidindionei, retenția de lichide și insuficiența cardiacă congestivă: o declarație de consens de la Asociația Americană a Inimii și Asociația Americană de Diabet . 7 octombrie 2003, *Tiraj* 108(23):2941 – 2948, 2003.
81. Holman RR, Retnakaran R, Farmer A, et al: PROactive study, *Lancet* 367(9504):25 – 26, 2006, autor replica 26-7.
82. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG și colab: Utilizarea pioglitazonei și insuficiența cardiacă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boli cardiovasculare preexistente: date din studiul PROactive (PROactiv 08), *Diabetes Care* 30(11):2773 – 2778, 2007.
83. Raskin P, Rendell M, Riddle MC și colab.: Un studiu randomizat al terapiei cu rosiglitazonă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratat cu insulină inadecvat, *Diabetes Care* 24(7):1226 – 1232, 2001.
84. Ryden L, Thrainsdottir I, Swedberg K: Adjudecarea insuficienței cardiace grave la pacienții din PRO active, *Lancet* 369(9557):189 – 190, 2007.
85. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabet mellitus, *N Engl J Med* 369(14):1317 – 1326, 2013.
86. Gomez N, Touihri K, Matheeussen V și colab.: Inhibarea dipeptidil peptidazei IV îmbunătățește funcția cardio-nală în insuficiența cardiacă indusă de suprapacing, *EurJ Heart Fail* 14(1):14 – 21, 2012.
87. Shigeta T, Aoyama M, Bando YK, et al: Dipeptidil peptidaza-4 modulează disfuncția ventriculară stângă în insuficiența cardiacă cronică prin acțiuni dependente și independente de angiogeneză, *Circulation* 126(15):1838 – 1851, 2012.
88. Lourenço P, Friões F, Silva N și colab.: Dipeptidil peptidaza IV și mortalitatea după un episod de insuficiență cardiacă acută, *J Cardiovasc Pharmacol* 62(2):138 – 142, 2013.
89. Scheen AJ: Cardiovascular effects of gliptins, *Nat Rev Cardiol* 10(2):73 – 84, 2013.
90. Takahashi A, Asakura M, Ito S, et al: Inhibarea dipeptidil-peptidazei IV îmbunătățește patofiziologia insuficienței cardiace și crește rata de supraviețuire la șoarecii supraîncărcați cu presiune, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304(10):H1361 – H1369, 2013.
90a. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabet, *N Engl J Med* 369(14):1327 – 1335, 2013.
91. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R și colab.: Efectul insulinei asupra manipulării renale a sodiului, potasiului , calciului și fosfatului la om, *J Clin Invest* 55(4):845 – 855, 1975.
92. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al: Bazal insulina and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia, *N Engl J Med* 367(4):319 – 328, 2012.
93. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG și colab.: Efectele peptidei asemănătoare glucagonului-1 la pacienții cu infarct miocardic acut și disfuncție ventriculară stângă după reperfuzie cu succes, *Circulation* 109 (8): 962 – 965, 2004.
94. Nathanson D, Ullman B, Lo€fstro€m U, et al: Efectele exenatidei intravenoase la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență cardiacă congestivă: un studiu clinic controlat, dublu-orb, randomizat de eficacitate și siguranță, *Diabetologia* 55(4):926 – 935, 2012.
95. Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M: Agoniști ai receptorilor GLP-1: o perspectivă clinică asupra - efectelor car diovasculare, *Diab Vasc Dis Res* 9(2):95 – 108, aprilie 2012.
96. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C și colab.: Screening pe bază de peptide natriuretice și îngrijire colaborativă pentru insuficiența cardiacă: studiul randomizat STOP-HF, *JAMA* 310 (1): 66 – 74, 2013.
97. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, și colab.: Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from American Heart Association, *Circ Heart Fail* 6(3):606 – 619, 2013.
98. Hernandez AF: Preventing heart failure, *JAMA* 310(1):44 – 45, 2013.

26 Tratamentul insuficienței cardiace în diabet: disfuncție sistolică, disfuncție diastolică și sindrom coronarian post-acut

John JV McMurray, Mark C. Petrie și B. Miles Fisher

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACĂ LA PACIENȚII CU DIABET MELLITUS, 313
Terapie farmacologica, 313
Dispozitive și chirurgie, 321
PRESCRIPȚIE DE EXERCIȚI, 323
TRATAMENTUL DIABETULUI ÎN PACIENȚI CU INSUFICIENTĂ CARDIACA, 323
metformină, 323
sulfoniluree, 324
Tiazolidindione, 324
Insulină, 324
Modulatori ai Incretinei Sistem, 325
Alte medicamente pentru scăderea glicemiei, 325
Intensitatea scaderii glucozei, 326
REZUMAT, 326
REFERINȚE, 326

Diabetul și insuficiența cardiacă apar de obicei împreună la un pacient. [1] Până la un sfert dintre pacienții cu diabet au și insuficiență cardiacă, iar aproximativ o treime dintre pacienții cu insuficiență cardiacă au și diabet. [1] În acest capitol trecem în revistă dispozitivul cu medicamente bazate pe dovezi și tratamentul chirurgical al insuficienței cardiace. Accentul principal este pus pe pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, dar atunci când aceasta există, sunt analizate și dovezile despre tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă, disfuncție sistolică a ventriculului stâng (LV) sau ambele după infarct miocardic acut. Pentru fiecare tratament, rezumăm baza de dovezi și, atunci când este posibil, descriem dacă există dovezi în mod specific la pacienții cu diabet zaharat. După cum va deveni evident, există dovezi bune că principalele terapii farmacologice și dispozitive sunt la fel de benefice la pacienții cu diabet zaharat ca și la cei fără. În consecință, liniile directoare bazate pe dovezi privind tratamentul insuficienței cardiace se aplică atât celor cu diabet, cât și celor fără diabet. [2]

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACĂ LA PACIENȚII CU DIABET MELLITUS

Studiile clinice de referință care au furnizat baza probatorie pentru ghidurile privind tratamentul insuficienței cardiace au inclus o proporție mare de pacienți cu diabet (Tabelul 26-1). În consecință, putem face ipoteze rezonabile cu privire la eficacitatea majorității tratamentelor cheie pe baza analizelor de subgrup. Din păcate, baza de dovezi (Tabelul 26-2) pentru pacienții cu și fără diabet se limitează la insuficiența cardiacă și fracția de ejecție redusă (HF-REF) și în prezent nu există un tratament dovedit pentru insuficiența cardiacă și fracția de ejecție conservată (HF-PEF). [2]

Terapia farmacologică

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Două studii randomizate controlate (RCT), studiul cooperativ de supraviețuire al enalaprilului din Scandinavia de Nord (CONSEN SUS) și brațul de tratament al Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (tratamentul SOLVD) au desemnat aproximativ 2800 de pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică ușoară până la sever.

la placebo sau enalapril. [3,4] Majoritatea pacienților au fost tratați și cu un diuretic și digoxină, dar numai aproximativ 10% dintre pacienți din fiecare studiu au fost tratați cu un beta-blocant. În CONSENSUS, care a înrolat pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică severă, 53% dintre pacienți au fost tratați cu spironolactonă. [3] Fiecare studiu a arătat că tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) a redus mortalitatea (reducerea riscului relativ [RRR] 27% în CONSENSUS și 16% în tratamentul SOLVD). În SOLVD-Treatment a existat și un RRR de 26% în spitalizarea cu insuficiență cardiacă. [4] Reducerea riscului absolut (ARR) a mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderat simptomatică (tratament SOLVD) a fost de 4,5%, echivalent cu un număr necesar de tratat (NNT) de 22 pentru a amâna un deces (peste o medie de 41 de luni). [2] Cifrele echivalente pentru insuficiența cardiacă sever simptomatică (CONSENS) au fost de 14,6% pentru ARR și 7 pentru NNT (peste o medie de 6 luni). [2] Aceste constatări sunt susținute de o meta-analiză a unor studii mai mici, pe termen scurt, controlate cu placebo , care au arătat o reducere clară a mortalității în numai 3 luni. [5] Aceste studii au arătat, de asemenea, că tratamentul cu inhibitori ai ECA îmbunătățește simptomele, calitatea vieții și capacitatea funcțională.

CONSENSUS a avut prea puțini pacienți cu diabet (n = 253) pentru a justifica analiza subgrupului. Este surprinzător de observat că nu a fost publicată nicio analiză a subgrupului de diabet zaharat a SOLVD-Treatment. Cu toate acestea, eficacitatea inhibitorilor ECA la pacienții atât cu diabet zaharat, cât și insuficiență cardiacă sau disfuncție sistolică VS postinfarct a fost examinată într-o meta-analiză amplă a șapte RCT, inclusiv SOLVD. [6] Din cei 12.586 de pacienți incluși în acea analiză, 2398 aveau diabet. Pentru obiectivul final al mortalității de orice cauză, inhibitorii ECA au avut un beneficiu similar al tratamentului la pacienții cu și fără diabet : raportul de risc (HR) 0,84 (IC 95% 0,70-1,00) și, respectiv, 0,85 (IC 95% 0,78-0,92).

Deși au fost publicate rapoarte detaliate ale evenimentelor adverse în SOLVD, acestea nu descriu subgrupul de pacienți cu diabet.

Singurul studiu mare cu inhibitori ai ECA în HF-REF (n = 3164 de pacienți) care a furnizat informații detaliate despre pacienții cu diabet (n = 611) a fost Evaluarea tratamentului cu

TABELUL 26-1 Prevalența diabetului zaharat în studiile cheie la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție redusă

	NUMĂR DE PACIENȚI	LA PROCENTĂ CU DIABET
CONSENS [3]	253	23
SOLVD-tratament [4]	2569	26
CIBIS-2 [29]	2647	12
MERIT-HF [31]	3991	24
COPERNIC [30]	2289	26
SENIORS [32]	2128	26
Val-HeFT [15]	5010	25
CHARM-Alternativa [14]	2028	27
FARMĂCEL-Adăugat [18]	2548	30
RALES [40]	1663	25
EMFAZ-HF [41]	2737	31
V-HeFT I	459	21
A-HeFT [46]	1050	41
DIG [52]	6800	28
GISSI-HF [48]	6975	28
SHIFT [47]	6558	31
COMPANIA [57]	1520	41
CARE-HF [58]	813	26
MADIT-CRT [63]	1820	30
PLATA [60]	1798	34
SCD-HeFT [53]	1676	31
REVENȚA	129	NR
STICH [64]	1212	40
HF-ACȚIUNE [66]	2331	32

Lisinopril and Survival (ATLAS), care a comparat doze mici (2,5 până la 5,0 mg pe zi) cu doze mari (32,5 până la 35,0 mg pe zi) lisinopril. [7,8] În general, acest studiu nu a arătat nicio diferență în ceea ce privește rezultatul primar al mortalității de toate cauzele pe parcursul perioadei de urmărire mediană de 46 de luni, dar a arătat o reducere semnificativă a unui număr de alte obiective, inclusiv a combinației de mortalitate de orice cauză sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă: HR 0,85 (0,78-0,93), P < 0,001. [7] Aceste constatări, în plus față de cele ale studiului privind evaluarea finală a insuficienței cardiace a antagonistului angiotensinei II losartan (HEAAL), discutat mai târziu, sugerează că dozele mai mari de blocanți ai sistemului renină-angiotensin-aldosteron (RAAS) sunt mai bune decât dozele mai mici. [9] În ATLAS, beneficiul relativ mai mare al lisinoprilului în doză mare a fost similar la pacienții cu și fără diabet, dar deoarece pacienții cu diabet erau expuși unui risc mai mare, beneficiul absolut al lisinoprilului în doză mare a fost mai mare la pacienții cu diabet (Fig. 26-1 și 26-2). În general, hipotensiunea arterială, disfuncția renală și hiperkaliemia au fost puțin mai frecvente în grupul cu doză mare decât în grupul cu doză mică, dar hipopotasemia și tusea au fost mai puțin frecvente în grupul cu doză mare. [8] Rata de întrerupere a medicamentului de studiu nu a fost mai mare în grupul cu doză mare (17% față de 18% în grupul cu doză mică). Apariția reacțiilor adverse cu lisinopril în doză mare a fost similară la cei cu și fără diabet în ceea ce privește hipotensiune arterială și amețeli (35% față de 32%, respectiv), disfuncție renală și hiperkaliemie (29% față de 22%) și tuse (12% față de 10%). [8]

Sprijin suplimentar pentru utilizarea inhibitorilor ECA vine dintr-un studiu efectuat la pacienți cu o fracție de ejecție (FE) scăzută, dar fără simptome de IC („disfuncție sistolică asimptomatică a VS") – adică brațul de prevenire a SOLVD (SOLVD- Prevention) – și trei mari (5966 de pacienți în total) la pacienți cu insuficiență cardiacă aleatorie, controlați cu placebo, cu insuficiență cardiacă randomizată. disfuncție sau ambele după infarct miocardic acut. [10,11]

În studiul SOLVD-Prevention (care a randomizat 4228 de pacienți cu disfuncție sistolică VS asimptomatică), a existat un RRR de 20% în deces sau spitalizare cu insuficiență cardiacă. [10] Deși 15% dintre pacienții din SOLVD-Prevention au avut diabet, rezultatele în acest subgrup nu au fost raportate.

În studiile de infarct miocardic care au evaluat captopril (Survival and Ventricular Enlargement [SAVE]), ramipril (Acute Infarct Ramipril Efficacy [AIRE]) și trandola pril (Trandolapril Cardiac Evaluation [TRACE]), a existat un RRR de 26% la deces și un RRR de 27% la spitalizare. [11] Meta-analiza acestor studii nu a raportat o analiză de subgrup în funcție de starea inițială a diabetului zaharat.

Într-o analiză de subgrup a SAVE, RRR în mortalitatea de toate cauzele cu captopril 50 mg de trei ori pe zi la pacienții cu diabet a fost de 12% (-21% până la 36%), comparativ cu 20% (2% până la 35%) la cei fără. [12] Pentru rezultatul compozit al mortalității cardiovasculare (CV), insuficiența cardiacă care a necesitat fie tratament cu inhibitor ACE sau spitalizare, fie apariția infarctului recurent, aceste reduceri au fost de 17% (-6% până la 36%) și, respectiv, 26% (12% până la 37%). Într-un

raport ulterior care descrie o analiză multivariabilă, captopril a fost raportat că scade mortalitatea de orice cauză (HR 0,81; interval de încredere 95% [IC] 0,68-0,96), precum și mortalitatea sau morbiditatea CV (HR 0,75; 95% CI 0,65-0,86). Beneficiul captoprilului a fost similar în rândul pacienților cu (HR 0,83; 95% CI 0,63-0,87) și fără (HR 0,80; 95% CI 0,64-0,94) diabet (interacțiune *P* = 0,45). [13]

Blocante ale receptorilor de angiotensină

Mai mulți pacienți au fost randomizați în studii cu rezultate mari cu blocante a receptorilor de angiotensină (BRA) decât studiile cu inhibitori ai ECA.

Un ARB a fost examinat ca alternativă la un inhibitor ACE în Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM-Alternative), care a fost un RCT controlat cu placebo cu candesartan la 2028 de pacienți cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) de 40% sau mai puțin inhibitori ai ACE. [14] Tratamentul cu candesartan a dus la un RRR de spitalizare CV sau insuficiență cardiacă de 23% (ARR 7%, NNT 14, peste 34 de luni de urmărire). Valsartanul a fost, de asemenea, benefic la subgrupul de 366 de pacienți din Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) netratați cu un inhibitor ECA. [15] Un alt studiu, Evaluarea Losartanului la Vârstnici (ELITE II), nu a reușit să demonstreze că losartanul 50 mg pe zi a fost la fel de eficient ca captoprilul 50 mg de trei ori pe zi. [16] Cu toate acestea, un RCT ulterior, studiul HEAAL, [9] a arătat că 150 mg pe zi de losartan (n = 1927) a fost superior la 50 mg pe zi (n = 1919), susținând constatările similare ale studiului ATLAS cu inhibitorul ECA lisinopril (vezi mai devreme). [7] În HEAAL, a existat un RRR de 10% în deces sau spitalizare IC în grupul cu doze mari de losartan (P = 0,027) pe o perioadă de urmărire mediană de 4,7 ani. [9]

Au fost studiate eficacitatea și siguranța adăugării unui ARB la un inhibitor al ECA. Două RCT-cheie controlate cu placebo, Val-HeF T [17] și FARMEC-Adăugat, [18] au randomizat aproximativ 7600 de pacienți cu insuficiență cardiacă ușoară până la sever simptomatică la placebo sau un ARB (valsartan și candesartan), adăugat la un inhibitor ECA (la 93% dintre pacienții tratați cu Val-HeFT și toți pacienții

TABELUL 26-2 Studii cheie controlate randomizate [a] în Inimă simptomatică : Failure with Reduced Ejection Fraction

TREATMENT, TRIAL, AND YEAR PUBLISHED	N	SEVERITY OF HEART FAILURE SYMPTOMS	BACKGROUND TREATMENT	TREATMENT ADDED	TRIAL DURATION (YEARS)	PRIMARY ENDPOINT	RELATIVE RISK REDUCTION (%)	EVENTS PREVENTED PER 1000 PATIENTS TREATED		
								Death	HF Hospitalization	Death or HF Hospitalization
ACE Inhibitors										
CONSENSUS, 1987	253	End stage	Spiro	Enalapril 20 mg bid	0.54[e]	Death	40	146	—	
SOLVD-T, 1991	2569	Mild to severe	—	Enalapril 20 mg bid	3.5	Death	16	45	96	108
BBs										
CIBIS-2, 1999	2647	Moderate to severe	ACE inhibitor	Bisoprolol 10 mg qd	1.3[e]	Death	34	55	56	—
MERIT-HF, 1999	3991	Mild to severe	ACE inhibitor	Metoprolol CR/XL 200 mg qd	1.0[e]	Death	34	36	46	63
COPERNICUS, 2001	2289	Severe	ACE inhibitor	Carvedilol 25 mg bid	0.87[e]	Death	35	55	65	81
SENIORS, 2005	2128	Mild to severe	ACE inhibitor +spiro	Nebivolol 10 mg qd	1.75	Death or CV hospitalization	14	23	0	—
ARBs										
Val-HeFT, 2001	5010	Mild to severe	ACE inhibitor	Valsartan 160 mg bid	1.9	CV death or morbidity	13	0	35	33[f]
CHARM-Alternative, 2003	2028	Mild to severe	BB	Candesartan 32 mg qd	2.8	CV death or HF hospitalization	23	30	31	60
CHARM-Added, 2003	2548	Moderate to severe	ACE inhibitor+BB	Candesartan 32 mg qd	3.4	CV death or HF hospitalization	15	28	47	39
MRAs										
RALES, 1999	1663	Moderate to severe	ACE inhibitor	Spiro 25-50 mg qd	2.0[e]	Death	30	113	95	—
EMPHASIS-HF, 2011	2737	Mild	ACE inhibitor+BB	Eplerenone 25-50 mg qd	1.75[e]	CV death or HF hospitalization	37	30	64	66
H-ISDN										
V-HeFT-1, 1986	459	Mild to severe	—	Hydralazine 75 mg tid-qid ISDN 40 mg qid	2.3	Death	34	52	0	—
A-HeFT, 2004	1050	Moderate to severe	ACE inhibitor–BB +spiro	Hydralazine 75 mg tid ISDN 40 mg tid	0.83[e]	Composite	—	40	80	—
Digitalis Glycoside										
DIG, 1997	6800	Mild to severe	ACE inhibitor	Digoxin	3.1	Death	0	0	79	73
n-3 PUFA										
GISSI-HF, 2008	6975	Mild to severe	ACE inhibitor–BB–spiro	n-3 PUFA 1 g qd	3.9	Death Death or CV hospitalization	8	—	—	—
CRT										
COMPANION, 2004	925	Moderate to severe	ACE inhibitor+BB +spiro	CRT	1.35[e]	Death or any hospitalization	19	38	—	87
CARE-HF, 2005	813	Moderate to severe	ACE inhibitor+BB +spiro	CRT	2.45	Death or CV hospitalization	37	97	151	184

TABLE 26-2 Key Randomized Controlled Trials[a] in Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction—cont'd

TREATMENT, TRIAL, AND YEAR PUBLISHED	N	SEVERITY OF HEART FAILURE SYMPTOMS	BACKGROUND TREATMENT	TREATMENT ADDED	TRIAL DURATION (YEARS)	PRIMARY ENDPOINT	RELATIVE RISK REDUCTION (%)	EVENTS PREVENTED PER 1000 PATIENTS TREATED		
								Death	HF Hospitalization	Death or HF Hospitalization
CRT-D										
COMPANION, 2004	903	Moderate to severe	ACE inhibitor + BB + spiro	CRT-ICD	1.35[e]	Death or any hospitalization	20	74	—	114
MADIT-CRT, 2009	1820	Mild	ACE inhibitor + BB + spiro + ICD	CRT-ICD	2.4[e]	Death or HF event[g]	34	5	—	—
RAFT, 2011	1798	Mild to moderate	ACE inhibitor–BB + spiro + ICD	CRT-ICD	3.23	Death or HF hospitalization	25	53	66	70
ICD										
SCD-HeFT, 2005	1676	Mild to severe	ACE inhibitor + BB	ICD	3.8	Death	23	—	—	—
VAD										
REMATCH, 2001	129	End stage	ACE inhibitor + spiro	LVAD	1.8	Death	48	282	—	—
CABG										
STICH, 2011	1212	Mild to severe	ACE inhibitor + BB + spiro	CABG	4.67	Death	14	48	—	63
Exercise Training										
HF-ACTION, 2009	2331	Mild to severe	ACE inhibitor + BB + spiro	Exercise training	2.5	Death or any hospitalization	7	6	—	—

HF hospitalization = patients with at least one hospital admission for worsening HF; some patients had multiple admissions.

ACE = Angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; BB = beta blocker; CABG = coronary artery bypass grafting; CR/XL = controlled release/extended release; CRT = cardiac resynchronization therapy (biventricular pacing); CRT-D = CRT device that also defibrillates; CV = cardiovascular; HF = heart failure; H-ISDN = combination of hydralazine and isosorbide dinitrate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; ISDN = isosorbide dinitrate; LVAD = left ventricular assist device; n-3 PUFA = omega-3 polyunsaturated fatty acid; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; spiro = spironolactone; VAD = ventricular assist device.

[a] Excluding active controlled trials.

[b] In more than one third of patients: ACE inhibitor + BB means ACE inhibitors used in almost all patients and BB in the majority. Most patients also taking diuretics, and many digoxin (except in DIG). Spironolactone was used at baseline in 5% Val-HeFT, 8% MERIT-HF, 17% CHARM-Added, 19% SCD-HeFT, 20% COPERNICUS, and 24% CHARM-Alternative.

[c] Relative risk reduction in primary endpoint.

[d] Individual trials may not have been designed or powered to evaluate effect of treatment on these outcomes.

[e] Stopped early for benefit.

[f] Primary endpoint also included treatment of HF with intravenous medications for 4 hours or more without admission and resuscitated cardiac arrest (both added small numbers).

[g] Heart failure hospitalization or heart failure treated with intravenous therapy as an out patient.

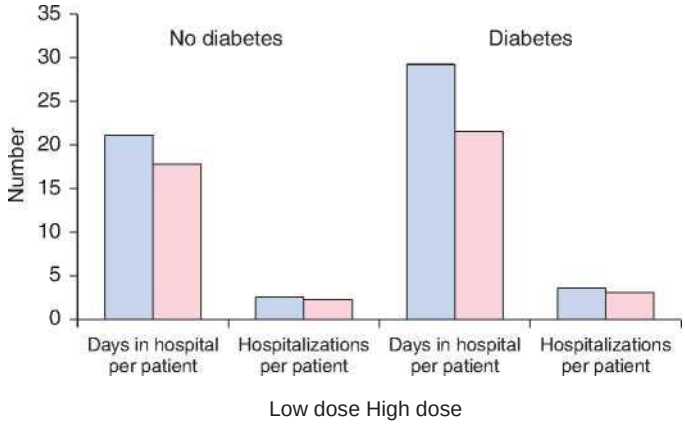


FIGURE 26-1 Effect of high-dose compared with low-dose lisinopril in patients with HF-REF in the ATLAS trial.

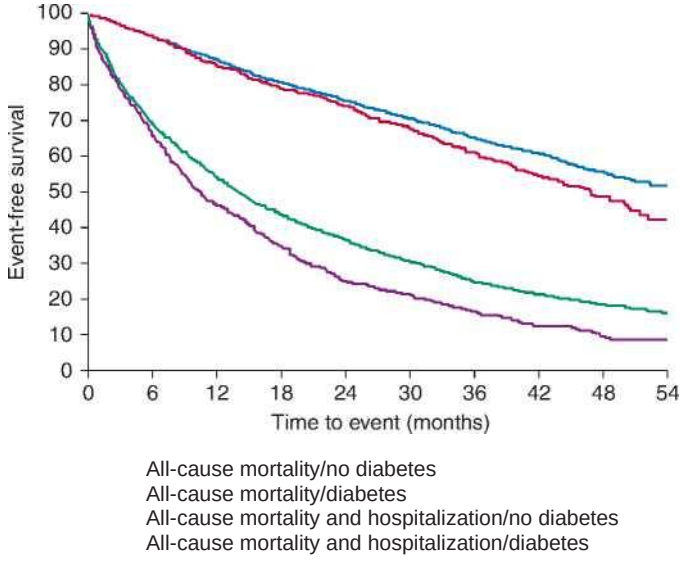


FIGURA 26-2 Efectul dozei mari în comparație cu dozele mici de lisinopril la pacienții cu HF-REF în studiul ATLAS: mortalitate pentru toate cauzele și mortalitate pentru toate cauzele sau spitalizare. Comparația pacienților cu și fără diabet.

în CHARM-Adăugat). În plus, aproximativ o treime dintre pacienții din Val-HeFT și puțin peste jumătate din CHARM-Added au fost tratați cu un beta-blocant, dar puțini pacienți luau un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA). Fiecare dintre aceste două studii a arătat că tratamentul cu ARB a redus riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (RRR 24% în Val-HeFT și 17% în CHARM-Added). A existat un RRR de 16% în riscul de deces CV cu candesartan în CHARM-Added, dar decesul CV nu a fost redus de valsartan în Val-HeFT. [17, 18] ARR în obiectivul final compozit primar mortalitate-morbiditate la pacienții cu simptome ușoare până la moderat severe a fost de 4,4%, echivalent cu un NNT (pentru o medie de 41 de luni pentru a amâna un eveniment) de 23 în CHARM-Added. Cifrele echivalente pentru Val-HeFT au fost ARR 3,3% și NNT 30 (peste o medie de 23 de luni). Studiile CHARM și Val-HeFT au arătat, de asemenea, că ARB-urile îmbunătățesc simptomele și calitatea vieții. Alte studii au arătat că acești agenți îmbunătățesc capacitatea de efort.

Combinarea celor două încercări CHARM HF-REF (- alternativă CHARM și CHARM adăugată) [19] a arătat că tratamentul cu candesartan a redus riscul de deces CV sau de spitalizare prin insuficiență cardiacă cu un HR de 0,82 (IC 95%

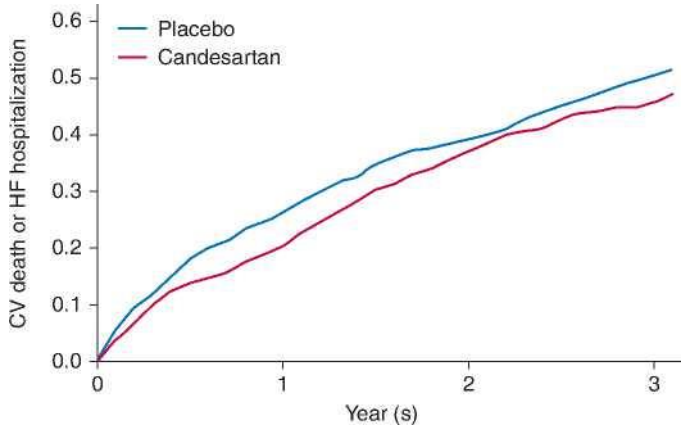


FIGURE 26-3 Effect of candesartan compared with placebo in patients with HF-REF and diabetes in the CHARM program: CV mortality or heart failure hospitalization.

0,74-0,90,
$P < 0,001$) și mortalitate de orice cauză (HR 0,84; 95% CI 0,79 0,98; $P = 0,018$). [19] Efectul tratamentului nu a fost diferit statistic la pacienții cu și fără diabet (interacțiunea $P = 0,12$). Efectul candesartanului la pacienții cu HF-REF și diabet din programul CHARM este prezentat în Figura 26-3 . În Val-HeFT, efectul valsartanului nu a fost diferit statistic în subgrupul de pacienți cu diabet (valoarea *P de interacțiune nu a fost furnizată).*

În HEAAL, efectul tratamentului cu doze mari în comparație cu dozele mici de losartan nu a fost diferit în subgrupul de pacienți cu diabet (HR 0,96; 95% CI 0,82-1,12; $P = 0,35$). Cu toate acestea, în toate cele trei rapoarte, estimarea punctuală pentru HR a fost mai puțin favorabilă la pacienții cu diabet zaharat decât la cei fără.

Există puține informații despre tolerabilitatea ARB în diabet. În cadrul programului general CHARM, pacienții cu diabet au avut un risc dublu de a dezvolta hiperkaliemie la candesartan, comparativ cu cei fără diabet. [20]

Sprijin suplimentar pentru utilizarea ARB vine din studiul Valsartan in Acute Myocardial Infarct (VALIANT), un studiu în care 14.703 de pacienți cu insuficiență cardiacă, disfuncție sistolica VS sau ambele după infarct miocardic acut au fost alocați tratamentului cu captopril 50 mg de trei ori pe zi sau combinație de valsartan de două ori pe zi16. [21] Valsartanul s-a dovedit a fi neinferior față de captopril în general, dar terapia combinată nu a fost mai bună decât monoterapia. Efectul valsartanului în comparație cu captopril nu a fost semnificativ diferit la pacienții cu și fără diabet, fie pentru mortalitatea de orice cauză (interacțiunea $P = 0,10$) sau pentru mortalitatea și morbiditatea CV (interacțiunea $P = 0,12$).

În cadrul studiului Terapia optimă în infarctul miocardic cu losartanul antagonist al angiotensinei II (OPTIMAAL), [22] Losartan 50 mg o dată pe zi nu a demonstrat neinferioritate în comparație cu captopril 50 mg de trei ori pe zi, ceea ce, luat în considerare împreună cu constatările ELITE II și HEAAL, sugerează că 50 mg de losartan pe zi este o doză suboptimă.

Inhibitori direcți ai reninei

Recent, o a treia abordare a blocării sistemului renină-angiotensină a fost testată în insuficiența cardiacă. În studiul Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT), pacienții cu o FEVS de 40% sau mai mică, peptide natriuretice crescute și semne și simptome de supraîncărcare cu lichide care au fost internați de urgență într-un spital pentru tratamentul insuficienței cardiace au fost randomizați, atunci când stabilizați (o mediană de 5 zile după

26

internare), până la 5 zile după internare.

tratament cu inhibitor direct de renina (DRI) aliskiren 150 mg pe zi (creste la 300 mg după cum este tolerat) sau placebo pe zi. Medicamentul studiat a fost administrat în plus față de terapia standard , care a inclus diuretice (96%), beta-blocante (83%), inhibitori ai ECA sau ARB (84%) și MRA (57%). Obiectivul principal a fost compusul de deces CV sau rehospitalizare cu insuficiență cardiacă la 6 luni (principalul obiectiv secundar a fost acest compus la 12 luni). În total, 1639 de pacienți au fost randomizați și 1615 de pacienți au fost incluși în cohorta de analiză finală a eficacității (808 aliskiren, 807 placebo). Vârsta medie a fost de 65 de ani, FEVS de 28%, iar rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) a fost de 67 ml/min/1,73 ^{m2} ; 41% dintre pacienți aveau diabet zaharat. În general, 24,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat aliskiren (77 decese CV, 153 reinterne IC) și 26,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (85 decese CV, 166 rehospitalizări IC) au prezentat obiectivul principal la 6 luni (HR 0,92, 95% IC = 0,124; *P*). La 12 luni, ratele au fost de 35,0% pentru aliskiren (126 decese CV, 212 reinternări IC) și 37,3% în grupul placebo (137 decese CV, 224 reinternări IC); HR 0,93, 95% CI 0,79-1,09; *P* = 0,36. Ratele de hipotensiune arterială, disfuncție renală și hiperkaliemie au fost mai mari în grupul tratat cu aliskiren, comparativ cu placebo.

Deși nu a existat dovezi pentru eterogenitatea efectului tratamentului pentru niciun subgrup în ceea ce privește obiectivul primar , a existat o interacțiune semnificativă între tratament și starea diabetului la momentul inițial (pacienți cu diabet zaharat: HR 1,16, 95% CI 0,91-1,47; niciun grup cu diabet : HR 0,80, 95% CI *0,64-0,0990* ; A existat, de asemenea, o interacțiune pentru mortalitatea de orice cauză la 1 an—pacienți cu diabet: HR 1,64, 95% CI 1,15-2,33; fără diabet: HR 0,69, 95% CI 0,50-0,94; *P* = 0,001 pentru interacțiune). Dintre pacienții cu antecedente de diabet, 24,1% dintre pacienții au murit în grupul cu aliskiren, comparativ cu 17,4% dintre pacienții din grupul placebo, în timp ce ratele de deces la pacienții fără diabet au fost de 15,3% și, respectiv, 20,0% în cele două grupuri de tratament.

În timp ce constatările subgrupurilor pot apărea întâmplător și sunt considerate în mod normal doar generatoare de ipoteze, constatări similare privind riscurile crescute de hipotensiune arterială, disfuncție renală și hiperkaliemie în Studiul Aliskiren în Diabet de tip 2 cu criterii finale cardiorenale (ALTITUDE) au convins agențiile de reglementare să declare că aliskirenul este contraindicat la pacienții cu diabet zaharat și care sunt contraindicați la pacienții cu ACE. cu un eGFR sub 60 mL/min/1,73 ^{m2} . În Europa, această interdicție a fost extinsă la monoterapie cu aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau cu boală cronică de rinichi, ceea ce a dus la întreruperea tratamentului de la pacienții cu diabet zaharat în cadrul studiului Aliskiren Trial of Minimizing Outcomes for Patients with Heart Failure (ATMO SPHERE) în curs de desfășurare, comparând aliskiren (până la 300 mg o dată pe zi), combinația de enalrencei (10 mg o dată pe zi) și enalrencei (10 mg pe zi). enalapril la peste 7000 de pacienți cu IC-REF cronică. În ciuda acestui fapt, se așteaptă ca ATMOSPHERE să rămână alimentat corespunzător și să funcționeze până la finalizarea planificată. [23 ,27]

Blocante beta

Există mai multe dovezi care arată beneficiul unui beta-blocant în HF-REF decât orice altă terapie farmacologică, cu toate acestea, pacienții cu diabet zaharat sunt mai puțin probabil să primească acest tip de tratament decât cei fără diabet. [28]

Trei studii cheie — Studiul II privind insuficiența cardiacă cu bisoprolol (CIBIS II), [29] Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial (COPERNICUS), [30] și Metoprolol CR/XL, studiu randomizat de intervenție în inima congestivă Eșec (MERIT-HF) [31] — a randomizat aproape 9000 de pacienți cu insuficiență cardiacă ușoară până la sever simptomatică la placebo sau un beta-blocant (bisoprolol, carvedilol sau succinat de metoprolol CR/XL). Mai mult de 90% dintre pacienți au urmat un tratament de fond cu un inhibitor ECA sau un BRA. Fiecare dintre aceste trei studii a arătat că tratamentul cu beta-blocante a redus mortalitatea (RRR aproximativ 34% în fiecare studiu) și spitalizarea cu insuficiență cardiacă (RRR 28% până la 36%) în aproximativ un an de la începerea tratamentului. ARR în mortalitate (după 1 an de tratament) la pacienții cu simptome ușoare până la moderate (CIBIS II și MERIT-HF combinate) a fost de 4,3%, echivalent cu un NNT timp de 1 an pentru a amâna un deces din 23. Cifrele echivalente pentru pacienții cu simptomatologie severă (COPERNICUS) au fost ARR 7,1%, iar aceste descoperiri NNT-control sunt susținute de un alt test14. Studiul efectelor intervenției cu nebivolol asupra rezultatelor și rehos pitalizării la vârstnicii cu insuficiență cardiacă (SENIORS) [32] la 2128 de pacienți vârstnici (70 de ani sau mai mult), dintre care 36% au avut un FE sub 35%. Tratamentul cu nebivolol a dus la un RRR de 14% în obiectivul final compozit primar de deces sau spitalizare CV, dar nu a redus mortalitatea. Concluziile acestor studii sunt susținute și de un program anterior de studii cu carvedilol (studii americane pe carvedilol).

Mai multe analize de subgrup din aceste studii și meta- -analize au arătat eficacitatea și siguranța beta-blocantelor în mod specific la pacienții cu HF-REF și diabet. Într-o metaanaliza a șase studii, Haas și colegii [33] a constatat că terapia beta-blocante a redus mortalitatea de orice cauză la pacienții cu diabet zaharat (n = 3230; HR 0,84, 95% CI 0,73-0,96) și cei fără diabet (n = 9899; HR 0,72, 95% CI 0,65-0,79). Shekelle și colegii [6] au analizat datele din trei studii (CIBIS-II, MERIT-HF și COPERNICUS) care au dat un risc relativ de 0,77 (95% CI 0,61, 0,96) la pacienții cu diabet (n = 1883) și 0,65 (95% CI 0,57, 0,74) la pacienții fără diabet (n = 74). O a treia meta-analiză sa concentrat pe șapte studii în care a fost utilizat carvedilol, [34] inclusiv un studiu postinfarct, care a înrolat colectiv 1411 pacienți cu diabet (24,5% din totalul pacienților). La toți pacienții randomizați, carvedi lol a redus mortalitatea de toate cauzele (RRR 34%, 95% CI 23%-44%; *P* < 0,0001). La pacienții cu diabet zaharat, RRR a fost de 28% (IC 95% 3% până la 46%; *P* = 0,029) și a fost de 37% (IC 95% 22% până la 48%; *P* < 0,0001) la pacienții fără diabet (interacțiunea P = 0,25). NNT pentru 1 an pentru prevenirea unui deces a fost de 23 (95% CI 17-36) pentru toți pacienții, 25 (14-118) la pacienții cu diabet și 23 (95% CI 17-37) la cei fără diabet.

Anchetatorii MERIT-HF au publicat o analiză detaliată atât a eficacității, cât și a siguranței succinatului de metoprolol, comparativ cu placebo, la pacienții cu (n = 985) și fără (n = 3006) diabet. [35] Este important de remarcat faptul că această analiză raportează, de asemenea, rezultate cheie nefatale (și compozite fatale sau nefatale) și arată că și acestea au fost reduse prin terapia cu beta-blocante la pacienții cu diabet (Fig. 26-4). și 26-5). Pacienții cu diabet au avut mai multe șanse de a prezenta evenimente adverse (în oricare dintre grupurile de tratament) în comparație cu pacienții fără diabet. Cu toate acestea, pacienții cărora li sa administrat succinat de metoprolol au avut mai puține șanse de a prezenta evenimente adverse decât cei tratați cu placebo, atât pacienții cu diabet zaharat, cât și cei fără diabet și au fost mai puțin probabil să întrerupă medicamentul de studiu. Doza medie de succinat de metoprolol luată în timpul studiului a fost similară la pacienții cu (162 mg la ultima vizită de urmărire) și fără (156 mg). Nu a existat nicio diferență între succinatul de meto prolol și placebo în legătură cu evenimentele adverse care indică controlul glicemic afectat.

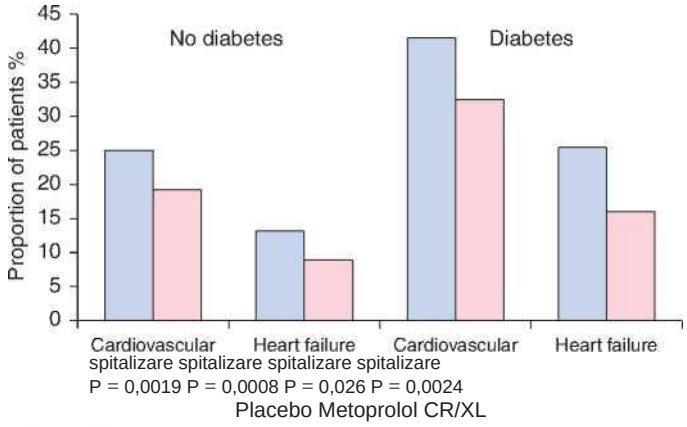


FIGURA 26-4 Efectul succinatului de metoprolol la pacienții cu HF-REF în studiul MERIT-HF.

Hipoglicemia este o preocupare deosebită la pacienții cu diabet tratați cu insulină sau sulfoniluree. Teoretic, beta-blocantele ar putea modifica conștientizarea hipoglicemiei prin scăderea palpitațiilor și tremorului și ar putea prelungi recuperarea după hipoglicemie prin blocarea receptorilor beta $_2$, care controlează parțial producția de glucoză în ficat.

Cu toate acestea, printre pacienții cu diabet zaharat din MERIT-HF, doar trei (0,6%) din grupul placebo și patru (0,8%) din grupul met oprolol succinat au avut un eveniment advers legat de hipoglicemie (în fiecare caz la pacienții care au luat insulină).

Un alt studiu, Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET), [36, 37] a arătat că carvedilolul a redus mortalitatea în comparație cu tartratul de metoprolol cu acțiune scurtă (diferit de formula de succinat cu acțiune lungă utilizată în MERIT-HF). În COMET, atât pacienții cu diabet zaharat, cât și cei fără diabet au avut reduceri similare ale riscului de mortalitate pe carvedilol comparativ cu metoprolol: risc relativ 0,85, IC 95% 0,69-1,06, P = 0,147 pentru cei cu diabet; și RR 0,82, IC 95% 0,71-0,94, P = 0,006 pentru pacienții fără diabet (interacțiune P = 0,77).

De notat, într-un studiu efectuat la pacienți cu hipertensiune arterială și diabet , carvedilolul a avut un efect favorabil asupra hemoglobinei glicate (și sensibilității la insulină) în comparație cu tartratul de metoprolol. [38]

Beneficiul beta-blocantelor în insuficiența cardiacă este susținut de un studiu controlat cu placebo la 1959 de pacienți cu studiul Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) [39] în care RRR în mortalitatea cu carvedilol a fost de 23% pe o perioadă medie de urmărire de 1,3 ani. Dintre cei 437 de pacienți cu diabet zaharat din CAPRI CORN, placebo-carvedilol HR pentru mortalitatea de orice cauză a fost 0,93 (95% CI 0,61-1,44) comparativ cu HR 0,71 (95% CI 0,53 0,96) la cei fără diabet (n = 1522). Cifrele corespunzătoare pentru compusul de deces sau spitalizare CV au fost HR 0,88 (95% CI 0,80-1,13) și respectiv HR 0,95 (95% CI 0,66 1,16).

Pe scurt, beta-blocantele la pacienții cu diabet și insuficiență cardiacă duc la îmbunătățiri semnificative ale morbidității și mortalității asociate cu insuficiența cardiacă, beneficii care depășesc cu mult riscurile teoretice legate de hipoglicemie și modificări minore ale hemoglobinei glicate și ale lipidelor.

Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi

În studiul randomizat de evaluare a aldactonei (RALES), [40] 1663 de pacienți cu o FE de 35% sau mai mică și din clasa funcțională III a Asociației Inimii de la New York (NYHA) (dacă au fost în clasa IV în ultimele 6 luni) sau IV au fost randomizați să primească placebo sau spironolactonă 25 până la 50 mg o dată pe zi, adăugate la tratamentul convențional. Când a fost efectuat acest studiu, beta-blocantele nu au fost utilizate pe scară largă pentru a trata insuficiența cardiacă și doar 11% dintre pacienți au fost tratați cu un beta-blocant. Tratamentul cu spironolactonă a condus la un RRR în mortalitatea de toate cauzele de 30% și un RRR în spitalizarea cu insuficiență cardiacă de 35%. ARR în mortalitate (după o medie de 2 ani de tratament) a fost de 11,4%, echivalent cu un NNT (timp de 2 ani pentru a amâna un deces) de 9. Mai recent, studiul Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) [41] au înrolat 2737 de pacienți cu vârsta de 55 de ani sau mai mult cu simptome de clasa funcțională II NYHA și un EF de 30% sau mai mic (< 35% dacă durata QRS a fost > 130 milisecunde). Pacienții trebuiau să aibă fie o spitalizare CV în ultimele 6 luni, fie o concentrație plasmatică crescută a peptidei natriuretice și să fi fost tratați cu un inhibitor ECA, BRA sau ambele și un beta-blocant. Tratamentul cu eplerenonă (până la 50 mg o dată pe zi) pentru o vârstă medie de 21 de luni a condus la un RRR de 37% în decesele cardiovasculare sau spitalizarea insuficienței cardiace. Au existat, de asemenea, reduceri ale riscului de deces din orice cauză (24%), deces CV

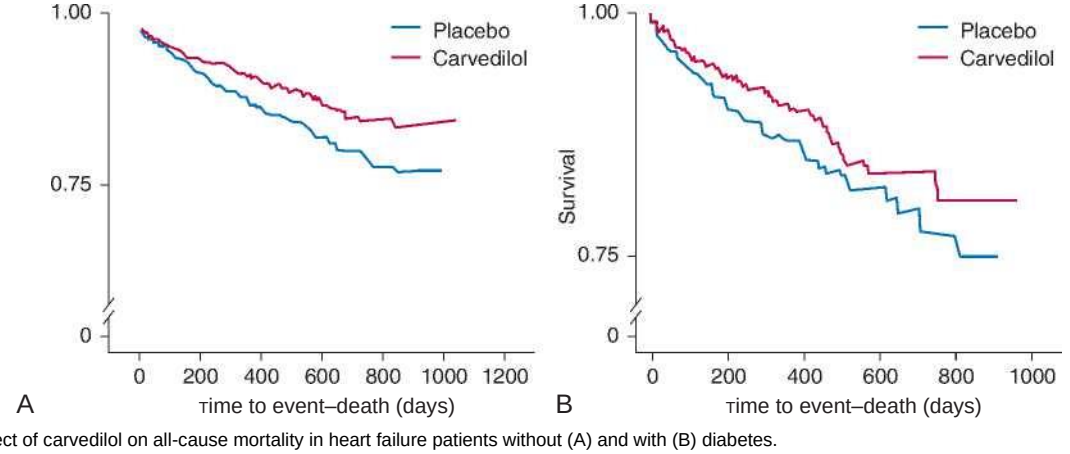


FIGURE 26-5 Effect of carvedilol on all-cause mortality in heart failure patients without (A) and with (B) diabetes.

o FEVS de 40% sau mai mică după infarct miocardic acut - (24%), spitalizare pentru toate cauzele (23%) și spitalizare

V

pentru insuficiență cardiacă (42%). ARR în obiectivul final de morbiditate primar al mortalității a fost de 7,7%, echivalent cu un NNT (pentru o medie de 21 de luni pentru a amâna un eveniment) de 13. ARR în mortalitatea de toate cauzele a fost de 3%, echivalent cu un NNT de 33.

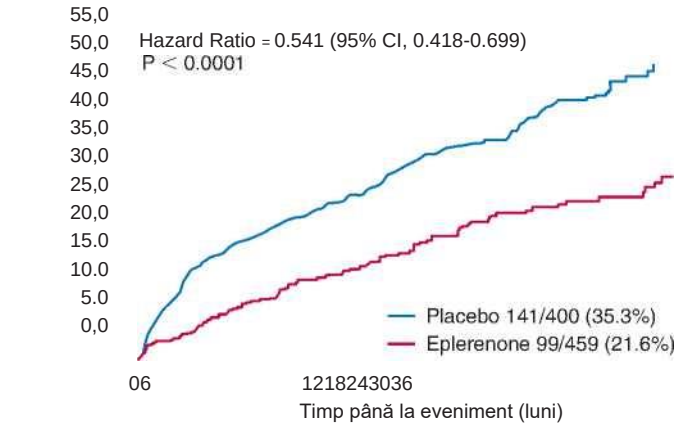


FIGURA 26-6 Efectul eplerenonei asupra mortalității de toate cauzele la pacienții cu IC-REF și diabet în EMPHASIS-IC.

În RALES, beneficiul mortalității a fost similar la pacienții cu și fără diabet, cu HR de 0,70 (95% CI 0,52-0,94) și respectiv HR 0,70 (95% CI 0,60-0,82). [42] În EMPHASIS-HF, beneficiul tratamentului a fost consistent la pacienții cu și fără diabet (interacțiune *P* = 0,10; Fig. 26-6).

Constatarea că ARM-urile sunt benefice la pacienții cu HF-REF cronică este susținută de un alt studiu, Eplerenone Post–Acute Myocardial Myocardial Failure Effi cacy and Survival Study (EPHESUS), [43.] care au înrolat 6632 de pacienți cu o FE de 40% sau mai mică și IC sau diabet la 3 până la 14 zile după infarctul miocardic acut. Pacienții au fost randomizați pentru a primi placebo sau eplerenonă 25 până la 50 mg o dată pe zi adăugate la tratamentul convențional, inclusiv un inhibitor al ECA sau un BRA și un beta-blocant. Tratamentul cu eplerenone a redus mortalitatea de toate cauzele (RR 0,85, 95% CI 0,75-0,96; *P* = 0,008) și a redus rata celuilalt criteriu final co-primar, un compus de deces din cauze CV sau spitalizare pentru evenimente CV (RR 0,87, 0,95% *P = 0,97;* 0,002). [31]

A fost publicată o analiză de subgrup pentru cei 1483 de pacienți cu diabet din EPHESUS. [44] Riscul relativ de deces eplerenon-placebo din orice cauză la acești pacienți a fost RR 0,85 (95% CI 0,68-1,05). Riscul relativ de deces din cauze CV sau spitalizare pentru evenimente CV a fost RR 0,83 (95% CI 0,71-0,98).

Hiperkaliemia a fost o preocupare specială în cazul ARM și s-a sugerat că acest risc poate fi mai mare la pacienții cu diabet. A existat o creștere a incidenței unei concentrații de potasiu care depășește 5,5 mmol/L cu eplerenonă la pacienții cu diabet zaharat—63 (14,1%), comparativ cu 33 (8,5%) la placebo, *P* = 0,01. Cu toate acestea, proporția cu un nivel de potasiu seric peste 6,0 mmol/L nu a fost diferită statistic între grupuri (17 [3,8%] față de 8 [2,1%] la placebo, *P*= 0,16) și nu a existat o creștere a ratei de întrerupere a eplerenonei pentru hiperkaliemie la cei cu diabet în comparație cu cei fără (interacțiune = 0,12 *P*). Descoperiri similare pe care le-am raportat în EPHESUS. Printre pacienții cu diabet zaharat din EPHESUS, hipoglicemia a fost raportată ca un eveniment advers la 11 pacienți (1,5%) tratați cu eplerenonă și 11 pacienți (2,6%) tratați cu placebo (P = 0,14). [44]

Unii cercetători cred că eplerenona poate avea efecte metabolice mai favorabile decât spironolactona la pacienții cu diabet. [45]

Nitrați și hidralazină

Studiul afro-american privind insuficiența cardiacă (A-HeFT) [46] a examinat siguranța și eficacitatea terapiei combinate cu doze fixe cu dinitrat de izosorbid și clorhidrat de hidralazină, adăugate la un inhibitor ACE sau ARA, beta-blocant și MRA la afro-americani cu insuficiență cardiacă de clasa III sau IV NYHA. [46] Studiul a avut un rezultat compozit neobișnuit, incluzând supraviețuirea, spitalizarea și calitatea vieții, dar a fost oprit devreme deoarece tratamentul cu această combinație de medicamente a condus la o reducere cu 43% a decesului de toate cauzele (HR 0,57, 95% CI 0,37-0,89; *P* = 0,01). A existat, de asemenea, o reducere de 33% a primei spitalizări pentru insuficiență cardiacă (P = 0,001). O proporție foarte mare (41%) dintre pacienții din studiu aveau diabet. Efectul tratamentului asupra mortalității a fost similar la pacienții cu (HR 0,56 [95% CI 0,28-1,15]) și fără (HR 0,59 [95% CI 0,34-1,03]).

Ivabradină

Tratamentul insuficienței cardiace sistolice cu inhibitorul / f Ivabradine Trial (SHIFT) [47] au înrolat 6588 de pacienți din clasa funcțională II până la IV NYHA, ritm sinusal cu o frecvență de 70 bătăi/min sau mai mare și o FE de 35% sau mai mică. Pacienților li sa cerut, de asemenea, să fi avut o spitalizare IC în ultimele 12 luni. Aceștia au fost randomizați la ivabradină (uptitrat la o doză maximă de 7,5 mg de două ori pe zi) sau placebo, adăugat la un diuretic și un inhibitor ACE sau ARA, un beta-blocant și un MRA. Doar 26% dintre pacienți erau, totuși , în doză completă de beta-blocant. Urmărirea mediană a fost de 23 de luni. RRR în rezultatul primar compus al decesului CV sau al spitalizării IC a fost de 18% (HR 0,82, 95% CI 0,75-0,90; *P* < 0,0001); reducerea decesului CV (sau decesul de toate cauzele) nu a fost semnificativă, dar RRR în spitalizarea IC a fost de 26%. Ivabradina a îmbunătățit, de asemenea, funcția VS și calitatea vieții. La cei 1979 de pacienți cu diabet, HR pentru obiectivul final primar compus a fost 0,81 (95% CI 0,69-0,95), iar la cei fără diabet (n = 4526) a fost 0,83 (95% CI 0,74-0,93).

Acizi grași polinesaturați Omega-3

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nel- l'Infarto Miocardico–Heart Failure (GISSI-HF) [48] Examenul experimental a demonstrat efectul acizilor grași polinesaturați omega-3 (n-3 PUFA) la 6975 de pacienți cu simptome de clasa II până la IV NYHA și o FE de 40% sau mai mică (sau dacă nu < 40%, spitalizare IC în anul precedent). Pacienții au fost randomizați pentru a primi placebo sau 1 g pe zi dintr-un preparat n-3 PUFA adăugat la tratamentul de fond cu un inhibitor ACE sau un beta-blocant ARB și un MRA. Urmărirea mediană a fost de 3,9 ani; Tratamentul cu PUFA n-3 a condus la o reducere a riscului de 8% (HR 0,92, 95% CI 0,85-1,00) în rezultatul compozit coprimar al decesului sau al spitalizării CV într-o analiză ajustată (*P ajustat* = 0,009). Nu a existat o reducere a spitalizării pentru insuficiență cardiacă , dar a existat un RRR de 9% în mortalitatea de orice cauză, celălalt obiectiv coprimar (*P ajustat* = 0,041), un RRR de 10% în mortalitatea CV (*P ajustat* = 0,045) și 7% RRR în spitalizarea CV (*P ajustat* = 0,026). La pacienții cu diabet, HR pentru rezultatul compozit al decesului sau al spitalizării CV a fost de 0,89 (95% CI 0,80-0,99), iar la cei fără diabet a fost de 0,96 (95% CI 0,89-1,04).

Constatările în GISSI-HF sunt susținute de un RCT post-infarct miocardic (GISSI-Prevenzione) [49 , 50] dar nu de altul (OMEGA), [51] deși niciunul dintre aceste studii nu a fost efectuat în mod specific cu pacienți cu disfuncție sistolică VS sau insuficiență cardiacă. În GISSI-Prevenzione, 11.324

pacienții înrolați după un infarct miocardic recent (în decurs de 3 luni) au primit placebo sau 1 g zilnic de PUFA n-3. PUFA n-3 a redus riscul rezultatului compus primar de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral cu 10% (95% CI 1-18%) prin analiză în două direcții și cu 15% (95% CI 2-26%) prin analiză în patru direcții. Acest beneficiu a fost atribuit unei scăderi a riscului de mortalitate de toate cauzele (14% [IC 95% 3-24%] prin analiză bidirecțională, 20% [IC 95% 6-33%] prin analiză pe patru direcții) și mortalității CV (17% [IC 95% 3-29%] prin analiză bidirecțională, 30% [IC 95% 6-33%] prin analiză pe patru direcții [3-4%] 1. Într-o lucrare ulterioară, GISSI-Prevenzione [49, 50] Investigatorii au raportat că RR ajustat pentru mortalitatea de orice cauză la pacienții cu diabet zaharat a fost 0,72 (IC 95% 0,52-0,99) și la cei fără diabet RR a fost de 0,82 (IC 95% 0,67-1,01), interacțiunea $P = 0,50$.

OMEGA a randomizat 3851 de pacienți la 3 până la 14 zile după infarct miocardic acut la placebo sau 1 g n-3 PUFA pe zi timp de 1 an. [51] Rezultatele nu au fost diferite între grupurile de tratament.

Digoxină

Un singur studiu mare de morbiditate-mortalitate, studiul Digitalis Investigation Group (DIG), [52] a fost efectuat la 6800 de pacienți cu o FE de 45% sau mai mică și în clasa funcțională NYHA II până la IV. Pacienții au fost randomizați pentru a primi placebo sau digoxină (în cea mai mare parte 0,25 mg o dată pe zi), adăugați la un diuretic și un inhibitor ECA (DIG a fost efectuat înainte ca beta-blocantele să fie utilizate pe scară largă pentru insuficiența cardiacă) și au fost tratați în medie 3 ani. Digoxina nu a redus mortalitatea de toate cauzele, obiectivul principal, dar a condus la un RRR de 28% (RR 0,72, 95% CI 0,66-0,79; $P < 0,001$) în spitalizarea cu insuficiență cardiacă. ARR a fost de 7,9%, echivalent cu un NNT (timp de 3 ani pentru a amâna internarea unui pacient) de 13. Nu cunoaștem date specifice din studiile randomizate cu glicozide digitalice care să raporteze efectul tratamentului separat la pacienții cu diabet zaharat.

Diuretice

Diureticele sunt de obicei necesare pentru a trata simptomele și semnele supraîncărcării cu lichide la pacienții cu insuficiență cardiacă. Nu există studii clinice care să le examineze eficacitatea în mod specific la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă. Teoretic , diureticele tiazidice pot duce la creșterea rezistenței la insulină și la agravarea ulterioară a controlului glicemic.

Dispozitive și Chirurgie

Defibrilatoare cardiooverter implantabile

Aproximativ jumătate din decesele la pacienții cu IC-REF, în special la cei cu simptome mai ușoare, apar brusc și sunt de obicei cauzate de o aritmie ventriculară. Prin urmare, prevenirea morții subite este un obiectiv important în IC. Deși antagoniștii neuroumorali cheie menționați mai devreme reduc riscul de moarte subită, ei nu îl elimină. Medicamentele antiaritmice nu scad deloc acest risc (și chiar îl pot crește). În consecință, defibrilatorul auto diverter (ICD) implantabil are un rol important de jucat în reducerea riscului de deces din cauza aritmiilor ventriculare fie singur, fie combinat cu terapia de resincronizare cardiacă (CRT). Un ICD trebuie luat în considerare la orice pacient cu o aritmie ventriculară neprovocată, susținută, simptomatică. [2] ICD-urile au, de asemenea, un rol în prevenirea primară a morții aritmice. Procesul cu moartea subită cardiacă în insuficiența cardiacă (SCD-HeFT) [53] au înrolat 2521 de pacienți cu cardiomiopatie dilatată non-ischemică sau insuficiență cardiacă ischemică, fără aritmie ventriculară simptomatică anterioară și un EF de

35% sau mai puțin care erau în clasa funcțională II sau III NYHA. Acești pacienți au fost randomizați la placebo, amiodarona sau un ICD, în plus față de tratament convențional, inclusiv un ACE sau BRA și un beta-blocant; Utilizarea MRA nu a fost raportată. Tratamentul cu ICD a condus la un RRR în deces de 23% (RR 0,77, 95% CI 0,62-0,96; $P = 0,007$) pe o perioadă de urmărire mediană de 45,5 luni. Amiodarona nu a redus mortalitatea . ARR în mortalitate cu un ICD a fost de 6,9%, echivalent cu un NNT (timp de 45,5 luni pentru a amâna un deces) de 14.

Utilizarea ICD-urilor la pacienții cu FE redusă este susținută de constatările testului II de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT-II), [54.] un RCT în care 1232 de pacienți cu un infarct miocardic anterior și un FE de 30% sau mai mic (dintre care 59% erau în clasa II sau III NYHA) au fost desemnați să primească fie tratament convențional, fie tratament convențional plus un ICD. Utilizarea unui ICD a condus la un RRR de 31% în mortalitate (HR 0,69,95% CI 0,51-0,93; $P = 0,016$). Alte două studii nu au arătat niciun beneficiu la pacienții tratați cu un ICD devreme (în decurs de 40 de zile) după infarctul miocardic. Acesta este motivul pentru care utilizarea ICD la pacienții cu boală coronariană primește nivelul de evidență A în ghiduri, dar numai la pacienții la 40 de zile sau mai mult după infarctul miocardic acut. Există mai puține dovezi la pacienții cu insuficiență cardiacă non-ischemică, cu un studiu de dimensiuni moderate, Evaluarea tratamentului cu defibrilatoare în miopatia cardio-miopatie non-ischemică (DEFINIT, n = 458) [55] arătând doar o tendință nesemnificativă de reducere a mortalității – de unde nivelul de evidență al B în ghidurile pentru pacienții cu IC-REF nonischemică.

Controlul versus ICD HR la pacienții cu diabet zaharat în SCD-HeFT a fost 0,95 (95% CI 0,68-1,33) și 0,67 (95% CI 0,50-0,90) la cei fără. Totuși, în MADIT-II, [56] HR la pacienții cu diabet (n = 489) a fost 0,61 (95% CI 0,38 0,98) și la cei fără diabet a fost 0,71 (95% CI 0,49 1,05), fără nicio dovadă de interacțiune.

Implantarea ICD trebuie luată în considerare numai după o perioadă suficientă de optimizare a terapiei medicale (cel puțin 3 luni) și numai dacă FE rămâne persistent scăzut.

Terapia cu ICD nu este indicată la pacienții din clasa IV NYHA cu simptome severe, refractare la medicamente, care nu sunt candidați pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT), un dispozitiv de asistență ventriculară sau transplant cardiac (deoarece astfel de pacienți au o speranță de viață foarte limitată și sunt mai susceptibili de a muri din cauza defecțiunii pompei).

Terapia de resincronizare cardiacă

Nu există nicio îndoială că pacienții care se așteaptă să supraviețuiască cu o stare funcțională bună mai mult de 1 an ar trebui să primească CRT dacă sunt în ritm sinusal, EF lor este scăzută (< 30%), durata QRS este semnificativ prelungită (> 150 milisecunde) și o electrocardiogramă (ECG) arată un fascicul stâng, indiferent de morfologia simptomelor, indiferent de severitatea simptomelor. [2] Există mai puțin consens cu privire la pacienții cu bloc de ramură dreaptă sau întârziere a conducerii interventriculare (analizele de subgrup sugerează un beneficiu redus sau chiar rău) și cei cu fibrilație atrială (FA) (deoarece majoritatea studiilor au exclus acești pacienți și pentru că o frecvență ventriculară ridicată va preveni resincronizarea). [2]

Dovezile sunt disponibile la pacienții cu simptome moderate până la severe. Două studii controlate randomizat controlat cu placebo-cheie – Studiul Comparison of Medical Therapy,

Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) [57] și studiul de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă (CARE-HF) [58] – a randomizat 2333 de pacienți cu IC simptomatică moderată până la sever (clasa NYHA III sau IV) fie la terapie medicală optimă, fie la terapie medicală optimă plus CRT. Pacienții în

COMPANION li sa cerut să fie în ritm sinusal, să aibă un EF de 35% sau mai mic, să aibă o durată QRS de cel puțin 120 de milisecunde și să fi avut o spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau echivalent în anul precedent. Pacienții aflați în CARE-HF trebuiau să fie în ritm sinusal și să aibă un FE de 35% sau mai mic, o durată QRS de 120 milisecunde sau mai mult (dacă durata QRS era de 120 până la 149 milisecunde, trebuiau îndeplinite alte criterii ecocardiografice pentru asincronie) și o dimensiune VS de 30 mm de înălțime diastolic minim). Fiecare dintre aceste două studii a arătat că CRT a redus riscul de deces din orice cauză și de spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace - un RRR în deces de 24% cu un stimulator cardiac CRT (CRT-P) și de 36% cu un defibrilator CRT (CRT-D) în COMPANION și de 36% cu CRT-P în CARE-HF. În CARE-HF, RRR în spitalizarea IC cu CRT-P a fost de 52%. ARR cu CRT-D în rezultatul compozit al morții CV sau spitalizării CV în COMPANION a fost de 8,6%, echivalent cu un NNT (pe o durată mediană a urmăririi de aproximativ 16 luni) pentru a amâna un eveniment de 12. Cifrele corespunzătoare pentru CRT-P în CARE-HF (peste o urmărire medie de 26% și NNT). studiile au arătat, de asemenea, că CRT îmbunătățește simptomele, calitatea vieții și funcția ventriculară. Alte studii au arătat că aceste dispozitive îmbunătățesc capacitatea de efort. O analiză de subgrup în funcție de starea diabetului a fost publicată din ambele studii (vezi mai târziu).

Dovezile sunt disponibile și la pacienții cu simptome ușoare până la moderate. Două RCT-cheie controlate cu placebo au randomizat 3618 pacienți cu simptome ușoare (MADIT-CRT [58]—15% NYHA clasa I și 85% NYHA clasa II) sau simptome moderate (Resincronizare-Defibrilare pentru insuficiență cardiacă ambulatoare [RAFT] [60] —80% NYHA% clasa II și terapie medicală CD III) la o clasă optimă NYHA II și terapie medicală III, clasa 20% terapie medicală optimă plus CRT-D. Pacienților din MADIT-CRT li se cerea să aibă o FE de 30% sau mai mică, să aibă o durată QRS de 130 milisecunde mai lungă și să fie în ritm sinusal. Pacienților din RAFT li sa cerut o FE de 30% sau mai mică și o durată QRS de 120 milisecunde sau mai mult (13% dintre pacienții înscriși au avut FA cu o frecvență ventriculară bine controlată). Fiecare dintre aceste două studii a arătat că CRT a redus riscul obiectivului principal compozit de deces sau spitalizare cu insuficiență cardiacă („eveniment de insuficiență cardiacă” în MADIT-CRT) - RRR de 34% în MADIT-CRT și 25% în RAFT. A existat o reducere cu 25% a mortalității de toate cauzele în RAFT (P = 0,003), dar mortalitatea nu a fost redusă în MADIT-CRT. Este important de menționat că aceste beneficii s-au adăugat la cele obținute în urma tratamentului convențional, inclusiv un diuretic, digoxină, un inhibitor al ECA, un beta-blocant, un MRA și un ICD. ARR în obiectivul final de morbiditate primar al mortalității în MADIT-CRT a fost de 8,1%, echivalent cu un NNT (pentru o medie de 2,4 ani pentru a amâna un eveniment) de 12. Cifrele echivalente pentru RAFT au fost ARR 7,1% și NNT 14 (peste o medie de 40 de luni). Aceste studii au arătat, de asemenea, că CRT îmbunătățește simptomele, calitatea vieții și funcția ventriculară. Atât MADIT-CRT, cât și RAFT au arătat o interacțiune semnificativă între tratament cu subgrup, prin care durata QRS a modificat efectul tratamentului (CRT a părut mai eficient la pacienții cu QRS de 150 milisecunde sau mai mult), iar pacienții cu bloc de ramură stângă păreau să obțină, de asemenea, mai multe beneficii decât cei cu bloc de ramură dreaptă sau un defect de conducere interventricular.

Investigatorii COMPANION, CARE-HF și MADIT-CRT au publicat fiecare analiză de subgrup în legătură cu starea inițială a diabetului zaharat al pacienților din studiile lor.

58ani) pacienți stabili din punct de vedere medical cu simptome ușoare până la moderat severe (clasa II NYHA 63% și clasa III 35%) și o FE de 35% sau mai mică. Intervenția a cuprins 36 de sesiuni supravegheate în primele 3 luni, urmate de instruire la domiciliu. [67] Urmărirea mediană a fost de 30 de luni. Într-o analiză ajustată, antrenamentul cu exerciții a condus la o reducere de 7% neajustată (*P* = 0,13) și 11% ajustată (P = 0,03) a rezultatului compozit principal al mortalității de toate cauzele sau spitalizării pentru toate cauzele. A existat, de asemenea, un RRR de 13% neajustat (P = 0,06) și 15% ajustat (P = 0,03) într-un rezultat secundar compus de deces CV sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. Nu a existat nicio reducere a mortalității și nu au existat preocupări legate de siguranță. Aderarea la exerciții a scăzut substanțial după perioada de antrenament supravegheat.

În mod colectiv, dovezile sugerează că antrenamentul fizic este benefic în insuficiența cardiacă, deși pacienții vârstnici tipici nu au fost înscriși în multe studii și exercițiul optim.

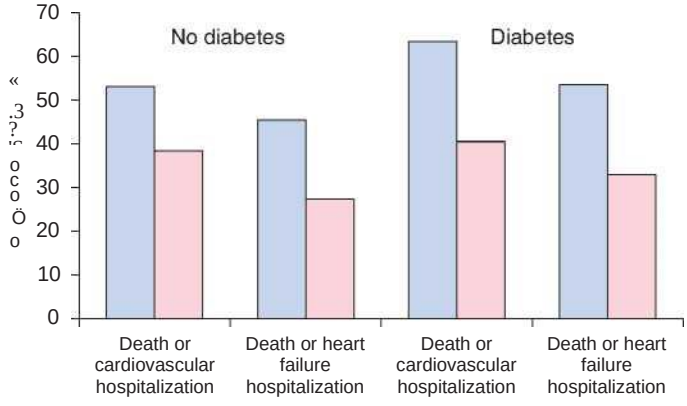


FIGURA 26-7 Efectul CRT la pacienții cu HF-REF în studiul CARE-HF.

În cele două studii efectuate la pacienții cu simptome moderate până la severe , CRT a fost cel puțin la fel de eficient în reducerea decesului și a spitalizării la pacienții cu diabet zaharat ca și la cei fără (Fig. 26-7). În special, în rândul pacienților cu diabet, CRT a redus riscul de deces din orice cauză cu 37% la COMPANION. [61] În COMPANION, CRT a îmbunătățit, de asemenea, distanța de mers pe jos de 6 minute, clasa NYHA și scorul de calitate a vieții (toate în mod semnificativ), în comparație cu terapia medicală optimă, la pacienții cu diabet. Beneficii similare au fost raportate în CARE-HF. [62]

Au existat 552 de pacienți cu diabet zaharat, HF-REF, o durată QRS de 130 milisecunde sau mai mult și simptome ușoare în MADIT-CRT. [63] Tratamentul CRT-D, în comparație cu terapia medicală optimă și un ICD, a condus la o reducere semnificativă a riscului de deces primar din orice cauză sau a unui eveniment de insuficiență cardiacă la pacienții cu diabet zaharat (HR ajustat 0,56, IC 95% 0,40-0,79; P < 0,001) și la cei fără (0,67-0,875% = IC 0,87 ; 0,003). Estimarea neajustată Kaplan Meier a NNT pe o perioadă de 2 ani pentru a preveni un deces sau un eveniment de insuficiență cardiacă a fost de 6,9 (95% CI 4,5-15,0%) pentru pacienții cu diabet, comparativ cu 17,5% (10,0-73,5%) pentru pacienții fără diabet (P = 0,054).

Deși nu a fost publicată ca o lucrare separată, analiza de subgrup a RAFT a arătat că beneficiul CRT-D a fost similar la pacienții cu și fără diabet. [60]

Pacienții cu diabet nu au prezentat o rată mai mare de complicații legate de implantarea dispozitivului, inclusiv infecție. Au existat îmbunătățiri similare legate de CRT ale volumelor VS și FE la cei cu și fără diabet.

Grefa de bypass arterial coronarian

Revascularizarea coronariană, de preferință revascularizarea chirurgicală (vezi și capitolul 18), este indicată pentru ameliorarea anginei pectorale la pacienții cu HF-REF (și HF-PEF) și diabet. Revascularizarea coronariană chirurgicală este indicată din motive de prognostic la alți pacienți cu boală coronariană (CAD) severă, în special cei cu boală a trei vase sau stenoză a arterei coronare principale stângi. [2] Indicațiile detaliate pentru revascularizarea coronariană sunt acoperite în altă parte (vezi capitolele 17 și 18). Această secțiune se concentrează pe evoluțiile recente relevante pentru insuficiența cardiacă.

Tratamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice (STICH) [64] studiu a abordat rolul mai larg al revascularizării chirurgicale la pacienții cu IC-REF și CAD mai puțin severă. Pacienții cu o FE de 35% sau mai mică și CAD care erau apți pentru intervenții chirurgicale au fost randomizați la bypass coronarian

grefa (CABG) plus terapie medicală sau numai terapie medicală. Pacienții înrolați au fost tineri (vârsta medie 60 de ani), predominant bărbați (88%) și în clasa NYHA I (11%), II (52%) sau III (34%). Clasa de angină pectorală a Societății Canadei de Cardiovasculară a fost 0 la 36%, I la 16%, II la 43%, III la 4% și IV la 1%. Majoritatea pacienților aveau BC cu două vase (31%) sau cu trei vase (60%), iar 68% aveau o stenoză severă a arterei coronare descendente anterioare stângi proximale; foarte puțini (2%) au avut stenoză a arterei coronare principale stângi. Rezultatul primar (decesul din toate cauzele) nu a fost redus de CABG. CABG a redus, totuși, rezultatele secundare ale decesului CV (RRR 19%) și decesului din orice cauză sau spitalizării CV (RRR 26%).

Anchetatorii STICH au raportat o analiză de subgrup în funcție de starea diabetului pentru rezultatul decesului din orice cauză. Pentru cei 478 de pacienți cu diabet, HR de control față de CABG a fost 0,92 (IC 95% 0,70-1,22), iar pentru cei 734 de pacienți fără diabet HR a fost de 0,83 (IC 95% 0,65-1,05); interacțiunea $P = 0,6$.

Prin urmare, acest studiu poate extinde indicația pentru CABG la pacienții „asemănător STICH" cu CAD cu două vase, inclusiv stenoză de arteră coronară descendentă anterioară stângă, care sunt potrivite pentru o intervenție chirurgicală și se așteaptă să supraviețuiască mai mult de 1 an cu stare funcțională bună. Mulți medici și chirurgi evaluează, de asemenea, „viabilitatea miocardică", pe lângă anatomia coronariană, înainte de a lua o decizie cu privire la beneficiile și riscurile potențiale ale revascularizării coronariene (vezi capitolele 17) . și 18).

Dispozitive de asistență ventriculară și transplant

Complicațiile microvasculare, altele decât inopatia ret neproliferativă, sunt de obicei considerate o contraindicație relativă atât pentru transplantul cardiac, cât și pentru suportul circulator mecanic. [65, 66] Pacienții cu diabet zaharat avansat au o supraviețuire pe termen lung mai slabă decât alți candidați pentru transplant și acesta pare să fie și cazul suportului circulator mecanic. Un bun control glicemic (hemoglobină glicat sub 7,5%) trebuie stabilit înainte de operație. [65, 66]

PRESCRIPȚIE DE EXERCIȚI

Meta-analizele unor studii mici au arătat că condiționarea fizică prin antrenamentul fizic îmbunătățește toleranța la efort și calitatea vieții legate de sănătate și, posibil, reduce spitalizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă. Un singur studiu mare — Insuficiența cardiacă: un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului cu exerciții (HF-ACTION) [66] — a investigat efectele antrenamentului la 2331 de persoane relativ tineri (vârsta medie).

prescripția este incertă. Mai mult, singurul studiu de mare amploare, HF-ACTION, a arătat un efect de tratament limită care a fost obținut doar cu o intervenție foarte intensivă, care poate să nu fie practic de furnizat în fiecare centru.

Deși 32% dintre pacienții din HF-ACTION au avut diabet, efectul intervenției nu a fost raportat în acest subgrup.

TRATAMENTUL DIABETULUI LA PACIENȚI CU INSUFICIENTĂ CARDIACA

Scopul general al managementului glucozei este de a preveni dezvoltarea complicațiilor microvasculare și macrovasculare evitând în același timp efectele secundare ale tratamentului. Controlul glicemiei este mai eficient în reducerea complicațiilor microvasculare decât macrovasculare. Orientările actuale se concentrează pe modificarea factorilor de risc multipli pentru a reduce riscul global de CV, cu modificarea stilului de viață și terapie farmacologică pentru a îmbunătăți controlul glicemic. Majoritatea studiilor clinice care examinează tratamentul farmacologic al diabetului au exclus în mod dezamăgitor pacienții cu insuficiență cardiacă. Cunoștințele noastre despre tratamentul diabetului în insuficiența cardiacă sunt limitate la cele extrapolate din studiile efectuate la pacienți cu diabet, dar fără insuficiență cardiacă sau din studii observaționale.

Există o serie de clase diferite de medicamente pentru scăderea glicemiei, fiecare cu un mecanism de acțiune diferit. Tratamentul inițial al diabetului zaharat este cu modificarea stilului de viață plus monoterapie cu medicamente. Pacienții care nu reușesc să atingă țintele glicemiei sunt mutați la două combinații de medicamente, apoi trei combinații de medicamente, apoi scheme de insulină mai complexe. Insuficiența cardiacă este o stare rezistentă la insulină, iar controlul glicemiei poate fi foarte dificil. Este posibil ca pacienții să nu răspundă la medicamentele orale pentru scăderea glicemiei și chiar și dozele mari de insulină pot duce la reduceri limitate ale glicemiei. Ne vom ocupa pe rând de fiecare dintre principalele clase de medicamente și vom rezuma dovezile actuale pentru fiecare la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Metformină

Deși a fost anterior, metformina este o biguanidă. Se pare că își mediază efectul asupra glucozei din sânge printr-un număr de mecanisme diferite: reducerea gluconeogenezei hepatice, creșterea sensibilității la insulină, creșterea absorbției periferice a glucozei și scăderea absorbției intestinale a glucozei. Metfor min este considerată terapie de primă linie la pacienții cu diabet zaharat, în special la pacienții obezi, deoarece reduce ușor greutatea, iar într-un subgrup mic al studiului prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (UKPDS) a fost asociat cu o reducere a infarctului miocardic atunci când a fost început ca monoterapie inițială. [68, 69]

Deși a fost anterior, metformina nu mai este contrainată la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi și capitolul 17). În 2006, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a formulat recomandarea anterioară conform căreia metforminul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă, permițând modificarea etichetei produsului pentru toate produsele cu metformină. Metforminul a fost victima unei „vinovății prin asociere" nejustificată. Un membru anterior al familiei de biguanide numit phenformin a fost retras de pe piață în anii 1970, ca urmare a asocierii sale cu acidoza lactică. Două studii observaționale mari la pacienți cu insuficiență cardiacă și diabet și o meta-analiză au demonstrat că nu există nicio legătură între metformină și acidoza lactică. [70–74]

Nu există un RCT mare care să examineze utilizarea metforminei la pacienții cu diabet și insuficiență cardiacă. Studiile observaționale sugerează mai degrabă beneficii decât rău. Două mari studii retrospective de cohortă din Statele Unite și Canada au examinat utilizarea metforminei la pacienții atât cu diabet zaharat, cât și cu insuficiență cardiacă. [72,74] Ambele au folosit analize multivariabile pentru a ajusta variabilele confuze. Studiul de cohortă canadian a examinat rezultatele la 1833 de pacienți și a demonstrat că utilizarea metforminei, fie ca monoterapie, fie combinată cu o sulfoniluree, a fost asociată cu o mortalitate mai mică de 1 an în comparație cu monoterapie cu sulfoniluree. [72] Studiul din SUA a examinat 16.417 de persoane spitalizate cu insuficiență cardiacă. În acel studiu, utilizarea metforminei a fost asociată cu o mortalitate mai mică la 1 an în comparație cu tratamentul cu insulină sau sulfoniluree (24,7% față de 36%, P < 0,0001). [74] Metformina a fost, de asemenea, asociată cu o spitalizare mai mică pentru toate cauzele și cu o spitalizare cu insuficiență cardiacă. Utilizarea metforminei la pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă a fost asociată cu rezultate mai bune în alte câteva studii de cohortă din Statele Unite, Regatul Unit, Spania și Danemarca. [70–74]

Deși metformina nu mai este considerată contraindicată la pacienții cu insuficiență cardiacă, există totuși anumite subgrupuri de pacienți la care utilizarea sa este contraindicată (vezi și capitolul 17). [75,76] Nu trebuie utilizat la pacienții cu risc crescut de apariție a acidozei lactice, adică cei cu disfuncție renală semnificativă (de exemplu, după cum sugerează valorile creatininei serice > 1,5 mg/dl la bărbați sau > 1,4 mg/dl la femei sau clearance-ul creatininei redus) sau la pacienții cu insuficiență cardiacă acută sau infarct miocardic, șoc sau sepsis. Dacă un pacient este internat la spital cu insuficiență cardiacă acută, metforminul trebuie oprit temporar până când starea sa se stabilește.

Deși metformina nu pare a fi dăunătoare la pacienții cu insuficiență cardiacă și poate fi chiar asociată cu beneficii în ceea ce privește mortalitatea, trebuie să subliniem că această impresie se bazează exclusiv pe studii observaționale, care sunt adesea înșelătoare. Este posibil ca metformina să fi fost pur și simplu un marker pentru pacienții cu boală mai puțin severă. În ciuda acestui avertisment, pentru toți pacienții cu diabet zaharat de tip 2, indiferent dacă acel pacient are sau nu insuficiență cardiacă, metformina ar trebui considerată medicamentul de primă linie pentru tratarea hiperglicemiei. În practica clinică de rutină, totuși, utilizarea sa este limitată de o incidență mare a efectelor secundare gastrointestinale.

sulfoniluree

Sulfonilureele acționează prin creșterea eliberării de insulină din celulele beta ale pancreasului (vezi, de asemenea, Capitolul 17). Deoarece insuficiența cardiacă este o stare rezistentă la insulină, aceasta nu este o metodă atractivă de a realiza controlul glicemiei, deoarece poate avea o eficacitate limitată. În ciuda acestui fapt, sulfonilureele rămân cele mai frecvent prescrise medicamente pentru scăderea glicemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Niciun studiu randomizat nu a examinat utilizarea unei sulfonilureee la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet. Dovezile existente provin în principal din studii de cohortă retrospective și acest lucru nu sugerează că sulfonilureele sunt dăunătoare la pacienții cu insuficiență cardiacă. Un amplu studiu retrospectiv observațional de cohortă din SUA, care a implicat mai mult de 16.000 de pacienți cu diabet și insuficiență cardiacă, nu a găsit nicio legătură între utilizarea sulfonilureei și mortalitate (HR 0,99 (IC 95% 0,91-1,08) [74]. Un studiu de cohortă retrospectiv canadian al pacienților cu diabet și insuficiență cardiacă a comparat utilizarea metforminei cu - utilizarea sulfonilureei. [72] Mortalitatea la un an la pacienții tratați cu
metformina a fost mai mică decât la pacienții tratați cu sulfoniluree (HR ajustat 0,66 (IC 95% 0,44-0,97). Aceasta sugerează că utilizarea unei sulfoniluree trebuie luată în considerare numai dacă metformina este contraindicată sau nu este tolerată sau când este administrată în asociere cu metformină.

Tiazolidinedione

Tiazolidindionele (TZD) sunt agoniști ai receptorului gamma activat de proliferator de peroxizomi (PPAR- γ) (vezi și capitolul 17). Acestea îmbunătățesc sensibilitatea la insulină, profilul lipidic și controlul glicemiei. Acestea provoacă creșterea în greutate și retenția de lichide prin creșterea reabsorbției de lichid în canalul colector renal, ceea ce este de îngrijorare pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Acest lucru este observat în special atunci când TZD-urile sunt utilizate împreună cu insulina. La pacienții cu diabet, s-a sugerat, de asemenea, că rosiglitazona poate crește riscul de infarct miocardic, deși această asociere nu a fost dovedită definitiv. [72] Mai multe RCT, studii de cohortă și meta-analize au demonstrat că TZD cresc incidența retenției de lichide și a insuficienței cardiace la pacienții cu diabet. [77–79] Măsura în care TZD cauzează retenție simplă de lichide sau insuficiență cardiacă simptomatică nu este clară din literatură. Cele mai multe dintre studii nu au măsurat funcția VS sau peptidele natriuretice prospectiv. Studiile randomizate sugerează că, deși TZD-urile nu au niciun efect asupra funcției VS, ele pot fi asociate cu o creștere a peptidei natriuretice de tip B. [80,81] Este probabil ca cel puțin într-o proporție de pacienți, TZD să cauzeze retenție de lichide care transformă un pacient cu disfuncție subclinica a VS într-unul cu insuficiență cardiacă simptomatică.

Cele mai multe RCT care examinează siguranța și eficacitatea TZD în diabet au exclus pacienții cu insuficiență cardiacă. O - revizuire a sistemului și o meta-analiză pe acest subiect sugerează că tratamentul cu TZD duce la un risc crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (raport cote cumulate 1,13 [95% CI 1,04-1,22]). [82] În studiul Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Oral Agent Combination Therapy for Type 2 Diabetes (RECORD), spitalizarea cu insuficiență cardiacă în grupul cu zona rosiglita a avut aceeași consecință prognostică adversă ca și în grupul placebo. [78]

Potrivit FDA, TZD-urile sunt contraindicate la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică (NYHA III sau IV). De asemenea, se recomandă prudență în utilizarea lor la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa I sau II NYHA. Părerea noastră este că acești agenți nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție sistolică VS.

Insulină

Insulina este indicată atunci când tratamentele orale nu au reușit să ofere un control adecvat al glicemiei (vezi de asemenea Capitolul 17). S -a demonstrat că insulina dilată arterele din mușchiul scheletic la pacienții cu insuficiență cardiacă, așa că unii au postulat că ar putea fi un medicament atractiv pentru scăderea glicemiei pentru acest grup de pacienți. Cu toate acestea, insulina determină creșterea în greutate și crește retenția de sodiu, ceea ce este o îngrijorare și există raportări ocazionale de cazuri de insuficiență cardiacă la pacienții care încep - tratamentul cu insulină. Cu toate acestea, siguranța CV a insulinei glargine a fost testată în studiul recent Reducerea rezultatelor cu intervenția inițială cu Glargine (ORIGIN) la

persoane cu vârsta de 50 de ani sau mai mult cu glucoză a jeun alterată, toleranță la glucoză afectată sau diabet de tip 2 precoce, în plus față de alți factori de risc CV. În general, 88% dintre pacienții din ORIGIN aveau diabet și starea lor fusese prezentă pentru o durată medie de

1. 4 ani; 6% au avut un nou diagnostic și 23% nu au primit nicio terapie farmacologică înainte de randomizare. Urmărirea mediană a studiului a fost de 6,2 ani. Rata de internare în spital pentru insuficiență cardiacă a fost de 0,85/100 pacient-ani în grupul cu insulină, comparativ cu 0,95/100 pacient-ani în grupul de control. Deși aceste constatări sunt liniștitoare, pacienții din ORIGIN au avut diabet pentru o durată relativ scurtă (sau deloc diabet), iar cei cu diabet cu durată mai lungă prezintă un risc mai mare de insuficiență cardiacă și pot prezenta un risc mai mare de insuficiență cardiacă indusă de medicamente. [83]

Niciun RCT mare nu a examinat în mod specific efectul insulinei la pacienții cu insuficiență cardiacă. Mai multe analize post-hoc din studii clinice și studii de cohortă au identificat că pacienții tratați cu insulină prezintă un risc mai mare de deces decât pacienții tratați cu alte medicamente pentru scăderea glicemiei. [84, 85] Este probabil ca insulina să fie un marker pentru diabet de durată mai mare și prezența unei boli macrovasculare extinse, mai degrabă decât insulina să fie direct responsabilă pentru această asociere.

În ciuda asocierii insulinei cu rezultate mai slabe la pacienții cu insuficiență cardiacă, aceasta nu înseamnă că insulina nu trebuie utilizată. Procesele viitoare ar fi binevenite.

Modulatori ai sistemului Incretin

În ultimii ani au fost dezvoltați un număr mare de compuși noi pentru tratamentul diabetului (vezi și Capitolul 17). Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet , cel mai interesant grup de compuși este format din modulatori ai sistemului incretinei. Incretinele sunt peptide intestinale excretate ca răspuns la o masă care acționează pentru a reduce hiperglicemia postpranală. Peptida 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) este o peptidă incretină care stimulează secreția de insulină de către celulele beta ale pancreasului într-un mod dependent de glucoză - adică stimulează secreția de insulină numai dacă glicemia depășește un prag. De asemenea, acționează pentru a scădea secreția de glucagon, întârzie golirea gastrică și suprima pofta de mâncare. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au secreție redusă de GLP-1 ca răspuns la o masă. Peptidele incretinei sunt descompuse rapid în organism de către dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4). Compușii disponibili în prezent care acționează asupra sistemului incretinic sunt inhibitorii orali ai DPP-4, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin și linagliptin, care acționează pentru a crește GLP-1 endogen și agoniștii receptorilor GLP-1 injectabili exenatidă, lirasenaglutidă și albiglutidă. Inhibitorii DPP-4 și agoniștii receptorului GLP-1 reduc hemoglobina A1c (HbA1c) fără a crește riscul de hipoglicemie și sunt în general bine tolerați de către pacienți. Agoniștii receptorului GLP-1 par a fi puțin mai eficienți în reducerea HbA1c și au avantajul suplimentar de a promova pierderea în greutate, în timp ce inhibitorii DPP-4 sunt neutri în greutate.

Modulatorii sistemului incretinelor prezintă un interes deosebit la pacienții cu insuficiență cardiacă, având în vedere efectele potențial benefice ale GLP-1 asupra sistemului CV. Studiile mici la animale și la oameni cu insuficiență cardiacă indică faptul că tratamentul pe termen scurt cu GLP-1 poate duce la îmbunătățiri ale funcției ventriculare și ale hemodinamicii. [86] Într-un studiu mic recent, 6 ore de exenatidă intravenoasă a crescut indicele cardiac, a redus presiunea capilară pulmonară și a fost rezonabil de bine tolerat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență cardiacă congestivă (Clasa III sau IV NYHA). [87] Trebuie remarcat, însă, că frecvența cardiacă a crescut cu exenatidă, în general o constatare nefavorabilă în insuficiența cardiacă.

Primul studiu de rezultat pe termen lung cu o terapie pe bază de incretină a folosit inhibitorul DPP-4 saxagliptin. Saxagliptinul
Evaluarea rezultatelor vasculare înregistrate la pacienții cu diabet zaharat–tromboliza în infarct miocardic 53 (SAVOR-TIMI 53) a randomizat 16.492 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boala CV stabilită sau factori de risc pentru boala CV, care au fost urmăriți pentru o medie de 2,1 ani. În comparație cu placebo, saxagliptin a crescut riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (3,5% față de 2,8%, $P = 0,007$). Se așteaptă mai multe detalii despre tipul de insuficiență cardiacă dezvoltată de pacienții și rezultatele la acești pacienți. [88] Un al doilea studiu, Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome (EXAMINE), a evaluat siguranța CV a unui al doilea inhibitor DPP-4 la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și un sindrom coronarian acut recent. În cadrul EXAMINE, pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi alogliptină sau placebo în plus față de medicamentele standard de îngrijire pentru diabet și boli CV. Un total de 5380 de pacienți au fost urmăriți pentru o perioadă medie de 18 luni. Deși apariția insuficienței cardiace nu a fost raportată în publicația primară a acestui studiu, datele despre acest rezultat au fost prezentate la congresul din 2013 al Asociației Europene pentru Studiul Diabetului. [89] Rezultatul compozit al decesului CV sau al spitalizării cu insuficiență cardiacă a avut loc la 201 pacienți tratați cu alogliptin (7,4%) și la 201 pacienți cu placebo (7,5%) (HR 0,98, 95% CI 0,82-1,20). Componentele acestui compozit (numai primele evenimente) au inclus 95 decese CV (3,5%) și 106 spitalizări cu insuficiență cardiacă (3,9%) în grupul cu alogliptin și 112 (4,2%) și, respectiv, 89 (3,3%), în grupul placebo (deces CV HR 0,84, 95% CI 0,84 și 95% CI 0,10. 1,19, 95% CI 0,90-1,58). Deși se știe și mai puține despre insuficiența cardiacă în acest studiu, HR și 95% CI pentru spitalizarea cu insuficiență cardiacă par în concordanță cu constatările din SAVOR-TIMI 53.

În acest moment, nu se știe dacă această descoperire complet neașteptată reflectă jocul întâmplării, este specifică medicamentelor, este un efect de clasă DPP-4 sau chiar este o problemă pentru alte terapii pe bază de incretină (de exemplu, analogi GLP-1). Descoperirile sunt în mod clar în contradicție cu observația conform căreia insuficiența cardiacă este caracterizată prin activitate ridicată a DPP-4 și că reducerea acestei activități cu inhibitori ai DPP-4 are efecte benefice în - modelele experimentale de insuficiență cardiacă. În mod clar, sunt necesare mult mai multe informații cu privire la siguranța terapiilor pe bază de incretină la pacienții cu diabet și insuficiență cardiacă. [90-94]

Alte medicamente pentru scăderea glicemiei

Inhibitorii alfa-glucozidazei inhibă enzima enterică alfa-glucozidaza, prevenind descompunerea carbohidraților complecși în glucoză (vezi și capitolul 17). Acest lucru duce la o scădere a nivelului de glucoză din sânge. Ele sunt asociate cu reduceri modeste ale HbA1c, iar reducerea glicemiei este mai mică decât în cazul altor clase de medicamente. Ele pot fi utilizate ca monoterapie sau în combinație cu alte medicamente pentru scăderea glicemiei. Efectele secundare gastrointestinale frecvente limitează utilizarea acestor medicamente în Statele Unite și Europa, dar sunt utilizate pe scară largă în Asia. Nu există dovezi disponibile care să le examineze avantajele și dezavantajele la pacienții cu diabet și insuficiență cardiacă.

O formulă de bromocriptină cu eliberare susținută a fost aprobată pentru utilizare în diabet de către FDA. Mecanismul de reducere a HbA1c nu este bine înțeles; medicamentul poate

acționa central pentru a reduce rezistența la insulină. Într-un studiu de siguranță de 1 an s-a demonstrat că reduce evenimentele CV. [95] Criteriile de excludere au inclus insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA și

nu au fost furnizate date separate pentru pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul inițial. Numărul total de evenimente din studiu a fost mic, iar concluziile necesită confirmare într-un studiu mai lung.

Colesevelam, un sechestrator de acizi biliari, este asociat cu reduceri modeste ale HbA1c și, până în prezent, are o utilizare limitată ca tratament pentru diabetul de tip 2. Pramlintida, un mimetic al amilinei, este o terapie injectabilă care reduce secreția de glucagon în diabetul de tip 1 și trebuie administrată împreună cu insulină. Reducerile HbA1c sunt, de asemenea, modeste, cu greață și vărsături ca efecte secundare, iar utilizarea generală a fost limitată. Nu există date specifice privind utilizarea la pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă pentru niciunul dintre aceste tratamente.

Inhibitorii cotransportatorului sodiu-glucoză 2 (SGLT-2) sunt o nouă clasă de medicamente care inhibă reabsorbția glucozei în rinichi, favorizând glicozuria. Acest lucru duce la o scădere a nivelului de glucoză din sânge și la o scădere a greutății. S-a observat o scădere ușoară a tensiunii arteriale și poate fi legată de pierderea renală de sodiu. Acești agenți pot fi utilizați ca monoterapie sau în combinație cu alte medicamente pentru scăderea glicemiei, inclusiv în combinație cu insulina. În prezent, nu există nicio dovadă disponibilă pentru examinarea avantajelor și dezavantajelor acestora la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă. Teoretic, pierderea ușoară de lichid ar putea ameliora simptomele insuficienței cardiace, în timp ce prudență ar putea fi necesară la pacienții cu deficit de lichide.

Intensitatea scaderii glucozei

Trei studii clinice mari și-au propus să abordeze dacă un control glicemic mai intens față de îngrijirea standard contemporană ar reduce riscul de evenimente CV la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, iar rezultatele lor au fost publicate recent : ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Dis ease), Prevalued DT and Controlled Evaluation VA. (Procesul privind diabetul pentru afacerile veteranilor) (vezi și capitolul 17). [96-98] Toate cele trei studii au demonstrat că reducerea intensivă a HbA1c (la niveluri sub cele recomandate în prezent) nu s-a tradus în reduceri ale rezultatelor CV . De fapt, ACCORD a fost oprit devreme din cauza unui număr excesiv de decese în grupul de terapie intensivă. Cum se aplică aceste noi dovezi la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet? Trebuie remarcat faptul că puțini pacienți din aceste studii au avut insuficiență cardiacă; în ACCORD doar 4,8% au avut antecedente de insuficiență cardiacă. De asemenea, strategiile farmacologice utilizate în aceste studii pot să nu fi fost alegerea ideală pentru pacienții cu insuficiență cardiacă; în studiul ACCORD a existat o utilizare foarte mare a TZD, iar în studiul ADVANCE a existat o utilizare mult mai mare a insulină sulfoniluree decât metfor min. Metaanaliza controlului intens al glicemiei nu a arătat niciun impact asupra riscului de insuficiență cardiacă în diabetul de tip 2, dar pot fi necesare studii mai lungi sau urmărire pentru a arăta reduceri ale rezultatelor insuficienței cardiace și efecte în afara țintei tratamentelor utilizate, cum ar fi retenția de lichide cu TZD, [98.] poate compensa efectele benefice ale îmbunătățirii controlului glicemic. Sunt justificate studii clinice prospective atât la pacienți cu diabet zaharat, cât și cu insuficiență cardiacă, folosind agenți cu profiluri de risc CV favorabile.

REZUMAT

Dovezile prezentate aici cu privire la tratamentul diabetului zaharat la pacientii cu insuficienta cardiaca nu trebuie suprainterpretate . Aceste rezultate nu se bazează pe dovezile din studiile controlate randomizate concepute special pentru a le evalua

rezultate la pacienții cu diabet și insuficiență cardiacă. Ele se bazează în principal pe date din studii retrospective de cohortă. Din dovezile disponibile, metformina pare să fie medicamentul inițial de scădere a glicemiei de elecție la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență cardiacă. După metfor min, medicii trebuie să cântărească avantajele și dezavantajele agenților alternativi și să adapteze terapia la individ. Viitorul poate fi mai luminos pentru managementul glucozei, cu mulți agenți noi în dezvoltare. Se raportează că unele dintre acestea au efecte benefice asupra metabolismului miocardic. FDA cere acum acestor noi agenți să fie supuși unei evaluări prospective riguroase pentru a asigura siguranța CV.

Un număr mare de pacienți din întreaga lume au atât diabet, cât și insuficiență cardiacă. Cele două condiții, atunci când sunt prezente împreună, duc la creșterea semnificativă a morbidității și mortalității. Din păcate, majoritatea studiilor clinice care examinează tratamentele diabetice au exclus pacienții cu insuficiență cardiacă. Gestionarea diabetului la pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să urmeze liniile directoare standard atât pentru insuficiența cardiacă, cât și pentru diabet . Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că metformina nu este contraindicată la pacienții cu insuficiență cardiacă și ar trebui să fie considerată ca terapie de primă linie. Sunt în curs de desfășurare studii clinice care examinează siguranța și eficacitatea noilor agenți de scădere a glicemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă.

REFERINȚE

2. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al: Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure, *Eur Heart J* 29:1224 – 1240, 2008.
3. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al: linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012; Grupul de lucru pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2012 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă (HFA) a ESC, *Eur J Heart Fail* 14:803 – 869, 2012.
4. Grupul de studiu CONSENSUS: Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă - rezultate ale studiului de supraviețuire al enalaprilului nord-scandinav cooperativ (CONSENSUS), *N Engl J Med* 316:1429 – 1435, 1987.
5. Investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra supraviețuirii la pacienții cu fracții reduse de ejecție a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă congestivă, *N Engl J Med* 325:293 – 302, 1991.
6. Garg R, Yusuf S, pentru Grupul de colaborare privind studiile cu inhibitori ACE: Prezentare generală a studiilor randomizate ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă, *JAMA* 273:1450 – 1456, 1995.
7. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC și colab.: Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a beta-blocantelor în gestionarea disfuncției sistolice ventriculare stângi în funcție de rasă, gen și starea diabetică. O meta-analiză a studiilor clinice majore, *J Am Coll Cardiol* 41:1529 – 1538, 2003.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW și colab.: în numele Grupului de studiu ATLAS: Efectele comparative ale dozelor mici și mari ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, lisinopril, asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă cronică. Grupul de studiu ATLAS, *Circulation* 100:2312 – 2318, 1999.
9. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JGF și colab.: în numele Grupului de studiu ATLAS: Eficacitatea și siguranța lisinoprilului în doze mari la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu risc cardiovascular ridicat, inclusiv cei cu diabet zaharat. Rezultatele studiului ATLAS, *Eur Heart J* 21:1967 – 1978, 2000.
10. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, și colab.: pentru anchetatorii HEAAL: Efectele dozei mari față de dozele mici de losartan asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă (studiu HEAAL): un studiu randomizat, dublu-orb, *Lancet* 374:1840 – 1848, 2009.
11. Investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra mortalității și dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici cu fracții reduse de ejecție a ventriculului stâng, *N Engl J Med* 327:685 – 691, 1992.
12. Flather MD, Yusuf S, Kober L, și colab.: pentru grupul de colaborare cu inhibitori ai ECA pentru infarct miocardic: Terapie pe termen lung cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă : o prezentare sistematică a datelor de la pacienți individuali. Grupul colaborativ de inhibitori ai ECA pentru infarct miocardic, *Lancet* 355:1575 – 1581, 2000.
13. Moye LA, Pfeffer MA, Wun CC și colab.: pentru investigatorii SAVE: Uniformitatea beneficiului captoprilului în studiul SAVE: analiza subgrupului. Studiu de supraviețuire și mărire ventriculară, *Eur Heart J* 15 (Suppl):2 – 8, 1994.
14. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA și colab.: Impactul diabetului zaharat asupra mortalității la pacienții cu infarct miocardic și disfuncție ventriculară stângă, *Arch Intern Med* 164:2273 – 2279, 2004.
15. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, și colab: Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolica redusă a ventriculului stâng, intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative, *Lancet* 362:772 – 776, 2003.
16. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO și colab.: În numele investigatorilor Val-HeFT: Efectele valsartanului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă care nu primesc inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, *J Am Coll Cardiol* 40:1414 – 1421, 2002.
17. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R și colab.: Efectul losartanului în comparație cu captopril asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică: studiu randomizat - Studiul de supraviețuire al insuficienței cardiace Losartan ELITE II, *Lancet* 355:1582 – 1587, 2000.
18. Cohn JN, Tognoi G: Valsartan Heart Failure Trial Investigators: Un studiu randomizat al ARB valsartan în insuficiența cardiacă cronică, *N Engl J Med* 345:1667 – 1675, 2001.
19. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K și colab.: Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă

cronică și funcție sistolica ventriculară redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added, *Lancet* 362:767 – 771, 2003.

20. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al: pentru Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigatori și Comitete: Reducerea mortalității și a morbidității cu Candesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncția ventriculară sistolica ventriculară stângă : rezultate ale ejecției triculare CHARM, fracție joasă *a circulației stângi* 110:2618 – 2626, 2004.

21. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJV, și colab.: în numele Programului CHARM Investigatorii: Incidența și predictorii hiperkaliemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă: o analiză a Programului CHARM, *JAm Coll Cardiol* 50:1959 – 1966, 2007.
22. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ și colab.: pentru Valsartan în Acute Myocardial Infarct Trial Investigators: *N Engl J Med* 349:1893 – 1906, 2003.
23. Dickstein K, Kjekshus J: Efectele losartanului și captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu risc ridicat după infarct miocardic acut: studiul randomizat OPTIMAAL. Optimal Trial in Myocardial Infarct with Angiotensin II Antagonist Losartan, *Lancet* 360:752 – 760, 2002.
24. Krum H, Massie B, Abraham WT, și colab: Investigatori ATMOSPHERE: Inhibarea directă a reninei în plus față de sau ca alternativă la inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică cronică: rațiunea și proiectarea studiului Aliskiren pentru a minimiza rezultatele la pacienții cu insuficiență cardiacă (ATMOSPHERE) Studiul, *Eur* 11 : 1407 2011.
25. McMurray JJ, Abraham WT, Dickstein K și colab.: Aliskiren, ALTITUDE și implicațiile pentru ATMOSFERĂ, *Eur J Heart Fail* 14:341 – 343, 2012.
26. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ și colab.: Investigatori ALTITUDE: Puncte finale cardiorenale într-un studiu de aliskiren pentru diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 367:2204 – 2213, 2012.
27. Maggioni AP, Greene SJ, Fonarow GC și colab.: Investigatori și coordonatori ASTRONAUT: Efectul aliskirenului asupra rezultatelor post-externare în rândul pacienților diabetici și non-diabetici internați pentru insuficiență cardiacă: perspective din studiul ASTRONAUT, *Eur Heart J* 34:3117 – 3127, 2013.
28. Gheorghiade M, BЄohm M, Greene SJ, et al: ASTRONAUT Investigators and Coordinators: Effect of aliskiren on post-discharge mortality and heart failure readmiting among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT Randomized Trial, *JAMA* 309:1125 – 1135, 2013.
29. Gupta *R* , Tang WH, Young J.
30. Studiul II privind insuficiența cardiacă Bisoprolol (CIBIS-II): un studiu randomizat, *Lancet* 353:9 – 13, 1999.
31. Packer M, Fowler MB, Roecker EB și colab: Efectul carvedilolului asupra morbidității pacienților cu insuficiență cardiacă cronică severă: rezultatele studiului de supraviețuire cumulativă prospectivă randomizată (COPERNICUS) cu carvedilol, *Circulation* 106:2194 – 2199, 2002.
32. Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), *Lancet* 353:2001 – 2007, 1999.
33. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ și colab.: Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalității și internării în spitale cardiovasculare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (SENIORS), *Eur Heart J* 26:215 – 225, 2005.
34. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H: Sunt beta -blocante la fel de eficienți la pacienții cu diabet zaharat ca și la pacienții fără diabet zaharat care au insuficiență cardiacă cronică: o meta-analiză a studiilor clinice la scară largă, *Am Heart J* 146:848 – 853, 2003.
35. Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK și colab.: Efectul carvedilolului asupra riscului de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cu diabet: rezultatele unei meta-analize, *Curr Med Res Opin* 22:287 – 296, 2006.
36. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M și colab.: în numele Grupului de studiu MERIT-HF: Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea metoprololului CR/XL la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă cronică: experiențe de la MERIT-HF, *Am Heart J* 149:159 – 167, 2005.
37. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG și colab.: Comparație între carvedilol și metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu controlat randomizat, *Lancet* 362:7 – 13, 2003.
38. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A și colab.: pentru investigatorii COMET: Efectele metoprolol și carvedilol asupra diabetului preexistent și nou cu debut la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: date din Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET), *Heart* 93:968 – 973, 2007.
39. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE și colab.: pentru anchetatorii GEMINI: Efectele metabolice ale carve dilol vs metoprolol la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 292:2227 – 2236, 2004.
40. Dargie HJ: Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN, *Lancet* 357:1385 – 1390, 2001.
41. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, *N Engl JMed* 341:709 – 717, 1999.
42. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, și colab: Eplerenone la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și simptome ușoare, *N Engl J Med* 364:11 – 21, 2011.
43. Pitt B, Perez A și colab.: pentru investigatorii studiului randomizat de evaluare a Aldactonei: Tonul spironolac la pacienții cu insuficiență cardiacă, *N Engl J Med* 342:132 – 134, 2000.
44. Pitt B, Remme W, Zannad F și colab.: pentru Eplereonone Post-Infarct miocardic acut Insuficiența cardiacă Eficacitatea și Studiul de supraviețuire Investigatorii: *N Engl J Med* 348:1309 – 1321, 2003.
45. O ' Keefe JH, Abuissa H, Pitt B: Eplerenona îmbunătățește prognosticul la pacienții diabetici post-infarct miocardic cu insuficiență cardiacă: rezultate din EPHESUS, *Diabetes Obes Metabol* 10:492 – 497, 2008.
46. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C și colab.: Efectul eplerenonei versus spironolactonei asupra nivelurilor de cortizol și hemoglobină A1(c) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, *Am Heart J* 160:915 – 921, 2010.
47. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C și colab.: Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazina la negri cu insuficiență cardiacă, *N Engl J Med* 351:2049 – 2057, 2004.
48. Swedberg K, Komajda M, Bohm M și colab.: Ivabradina și rezultatele în insuficiența cardiacă cronică (SHIFT): un studiu randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 376:875 – 885, 2010.
49. Investigatorii Gissi-HF, Tavazzi L, Maggioni AP și colab.: Efectul rosuvastatinului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, *Lancet* 372:1231 – 1239, 2008.
50. Suplimentarea alimentară cu acizi grași polinesaturați n-3 și vitamina E după infarct miocardic: rezultatele studiului GISSI-Prevenzione. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell ' Infarto miocardico, *Lancet* 354:447 – 455, 1999.
51. Marchioli R, Marfisi RM, Borrelli G, et al: Eficacitatea acizilor grași polinesaturați n-3 în funcție de caracteristicile clinice ale pacienților cu infarct miocardic recent: perspective din studiul GISSI- Prevenzione, *J Cardiovasc Med* 8 (Suppl 1): S34 – S37, 2007.
52. Rauch B, Schiele R, Schneider S și colab.: OMEGA, un studiu randomizat, controlat cu placebo pentru a testa efectul acizilor grași omega-3 înalt purificați pe lângă terapia modernă ajustată după infarct miocardic, *Circulation* 122:2152 – 2159, 2010.
53. Grupul de investigare DIGITALIS: Efectul digoxinei asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă, *N Engl J Med* 336:525 – 533, 1997.
54. Bardy GH, Lee KL, Mark DB și colab.: pentru Moartea subită cardiacă în insuficiența cardiacă (SCD-HeFT) Investigatori: Amiodarona sau un defibrilator cardioverter implantabil pentru insuficiența cardiacă congestivă , *N Engl J Med* 352:225 – 237, 2005.
55. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al: For the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators: Prophylactic implantation of a defibrilator in patients with myocardial infarct and reduced ejection fraction, *N Engl J Med* 346:877 – 883, 2002.
56. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al: for the Defibrilators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment - Evaluation (DEFINITE) Investigators: *N Engl J Med* 350:2151 – 2158, 2004.
57. Wittenberg SM, Cook JR, Hall WJ și colab.: pentru studiul de implantare a defibrilatorului automat multicentric: comparație a eficacității defibrilatorului-cardioverter implantat la pacienții cu diabet zaharat versus fără diabet zaharat, *Am J Cardiol* 96:417 – 419, 2005.
58. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, și colab: Comparison of Medical Therapy, Paing, and Defibril lation in Heart Failure (COMPANION) Investigatori: Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată, *N Engl J Med* 350:21540 , 2201540 , 201540.
59. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al: Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure, *N Engl J Med* 352:1539 – 1549, 2005.
60. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al: MADIT-CRT Trial Investigators: Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-insuficient events, *N Engl J Med* 361:1329 – 1338, 2009.
61. Tang ASL, Wells GA, Talajic M și colab.: pentru resincronizarea-defibrilarea pentru studiul de insuficiență cardiacă ambulatorie (RAFT) Investigatorii: *N Engl J Med* 363:2385 – 2395, 2010.
62. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM și colab.: Influența diabetului asupra terapiei de resincronizare cardiacă cu sau fără defibrilator la pacientul cu insuficiență cardiacă avansată, *J Card Fail* 13:769 – 773, 2007.
63. Hoppe UC, Freemantle N, Cleland JGF și colab.: Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității pacienților diabetici cu insuficiență cardiacă severă, *Diabetes Care* 30:722 – 724, 2007.
64. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, et al: Terapia de resincronizare cardiacă reduce riscul de evenimente cardiace la pacienții cu diabet înrolați în studiul multicentric de implantare a defibrilatorului automat cu terapie de resincronizare cardiacă (MADIT-CRT), *Circ Heart Fail* 4:332 – 338, 2011.
65. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al: STICH Hypothesis 2 Investigators. Bypass coronarian cu sau fără reconstrucție ventriculară chirurgicală, *N Engl J Med* 360:1705 – 1717, 2009.
66. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, și colab: The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mecanic circulatory support: executive summary, *J Heart Lung Transplant* 32:157 – 187, 2013.
67. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al: Criteriile de listare pentru transplantul de inimă: Ghidurile Societății Internaționale pentru Transplantul de Inimă și Plămân pentru îngrijirea candidaților la transplant cardiac – 200, *Listing J Heart Lung Transplant* 25:1024 – 1042, 2006.
68. O ' Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al: Investigatorii HF-ACTION: Eficacitatea și siguranța antrenamentului cu exerciții fizice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION, *JAMA* 301:1439 – 1450, 2009.
69. Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicațiilor la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 352:854 – 865, 1998.
70. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al: Urmărirea pe 10 ani a controlului intensiv al glucozei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 359:1577 – 1589, 2008.
71. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al: Siguranța comparativă și eficacitatea metforminei la pacienții cu diabet și insuficiență cardiacă: revizuire sistematică a studiilor observaționale care implică 34000 de pacienți, *Circ Heart Fail* 2013 Mar 18, [Epub înainte de tipărire].
72. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR și colab: Tratamentul diabetului de tip 2 și rezultatele la pacienții cu insuficiență cardiacă: un studiu de caz-control din Marea Britanie. Baza de date de cercetare de practică generală, *Diabetes Care* 33:1213 – 1218, 2010.
73. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA și colab.: Rezultate clinice îmbunătățite asociate cu metformin la pacienții cu diabet și insuficiență cardiacă, *Diabetes Care* 28:2345 – 2351, 2005.
74. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al: Tratamentul cu metformin este asociat cu un risc scăzut de mortalitate la pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă: un studiu de cohortă retrospectiv la nivel național, *Diabe tologia* 53:2546 – 2553, 2010.
75. Massoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y și colab.: Tiazolidinedione, metformină și rezultate la pacienții în vârstă cu diabet și insuficiență cardiacă: un studiu observațional, *Circulation* 111:583 – 590, 2005.
76. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al: Modificări în etichetarea utilizării metforminei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență cardiacă: siguranța documentată depășește riscurile teoretice, *Open Med* 5:e22 – e24, 2011.
77. Inzucchi SE, Masoudi FA, McGuire DK, et al: Metformin in heart failure, *Diabetes Care* 30:e129, 2007.
78. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, și colab.: Echipa de studiu RECORD: Rosiglitazona evaluată pentru rezultatele cardiovasculare în terapia combinată cu agenți orali pentru diabetul de tip 2 (RECORD): un studiu multicentric, randomizat, deschis, *Lancet* 373:2125 – 2135, 2009.
79. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H și colab.: Evenimente de insuficiență cardiacă cu rosiglitazonă în diabetul de tip 2: date din studiul clinic RECORD, *Eur Heart J* 31:824 – 831, 2010.
80. Erdman E, Charbonnel B, Wilcox RG și colab.: Investigatori PROactive: Utilizarea pioglitazonei și insuficiența cardiacă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boli cardiovasculare preexistente: date din studiul PROactive (PROactive 08), *Diabetes Care* 30:2773 – 2778, 2007.
81. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA și colab.: Un studiu randomizat, controlat cu placebo, care evaluează efectele rosiglitazonei asupra funcției ecocardiografice și a stării cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență cardiacă de clasă funcțională I sau II a Asociației Inimii de la New York, *J Am Coll Cardiol* 49:1696 , - 20707.
82. Giles TD, Miller AB, Elkayam U, și colab.: Pioglitazona și insuficiența cardiacă: rezultate dintr-un studiu controlat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și disfuncție sistolică, *J Card Fail* 14:445 – 452, 2008.
83. Lago RM, Singh PP, Nesto RW: Insuficiență cardiacă congestivă și moarte cardiovasculară la pacienții cu prediabet și diabet de tip 2 cărora li se administrează tiazolidindione: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate, *Lancet* 370:1129 – 1136, 2007.
84. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al: Bazal insulina and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia, *N Engl J Med* 367:319 – 328, 2012.
85. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC: Diabetul tratat cu insulină este asociat cu o creștere marcată a mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, *Am Heart J* 149:168 – 174, 2005.
86. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA și colab.: Predictor al mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, *Eur Heart J* 27:65 – 75, 2006.
87. Khan MA, Deaton C, Rutter MK și colab.: Incretinele ca strategie terapeutică nouă la pacienții cu diabet și insuficiență cardiacă, *Heart Fail Rev* 18:141 – 148, 2013.
88. Nathanson D, Ullman B, Lufstrom U, și colab: Efectele exenatidei intravenoase la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență cardiacă congestivă: un studiu clinic controlat, dublu-orb, randomizat de eficacitate și siguranță, *Diabetologia* 55:926 – 935, 2012.
89. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al: SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, *N Engl J Med* 369:1317 – 1326, 2013.
90. White WB, Cannon CP, Heller SR și colab.: EXAMINĂ Investigatorii: Alogliptin după sindromul coronarian acut la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 369:1327 – 1335, 2013.
91. Dos Santos L, Salles TA, Arruda-Junior DF și colab: Circulating dipeptidyl peptidase IV activity cor relates with cardiac dysfunction in human and experimental heart failure, *Circ Heart Fail* 6:1029 – 1038, 2013.
92. Lourenço P, Friões F, Silva N și colab.: Dipeptidil peptidaza IV și mortalitatea după un episod de insuficiență cardiacă acută, *J Cardiovasc Pharmacol* 62:138 – 142, 2013.
93. Shigeta T, Aoyama M, Bando YK, et al: Dipeptidil peptidaza-4 modulează disfuncția ventriculară stângă în insuficiența cardiacă cronică prin acțiuni dependente și independente de angiogeneză, *Circulation* 126:1838 – 1851, 2012.
94. Gomez N, Touihri K, Matheeussen V și colab.: Inhibarea dipeptidil peptidazei IV îmbunătățește funcția cardio-nală în insuficiența cardiacă indusă de suprapacing, *EurJ Heart Fail* 14:14 – 21, 2012.
95. Takahashi A, Asakura M, Ito S, et al: Inhibarea dipeptidil-peptidazei IV îmbunătățește patofiziologia insuficienței cardiace și crește rata de supraviețuire la șoarecii supraîncărcați cu presiune, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304: H1361 – H1369, 2013.
96. Gaziano JM, Cincotta AH, Vinik A și colab.: Efectul bromocriptinei-QR (o formulare cu eliberare rapidă a mesilatului de bromocriptină) asupra evenimentelor cardiovasculare adverse majore la subiecții cu diabet de tip 2, *J Am Heart Assoc* 1(5):e002279, 2012. http://dx.doi.org/1/1200 . .
97. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al: Control intensiv al glicemiei și rezultate vasculare la pacienții cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 358:2560 – 2572, 2008.
98. Duckwork W, Abraira C, Moritz T, et al: Investigatorii VADT: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 360:129 – 139, 2009.
99. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS și colab.: Controlul intens al glicemiei nu are impact asupra riscului de insuficiență cardiacă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: dovezi dintr-o meta-analiză a 37.229 de pacienți, *Am Heart J* 162:938 – 948, 2011.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

27

Peripheral Artery Disease in Diabetes

Neil J. Wimmer and Joshua A. Beckman

EPIDEMIOLOGIA ȘI PROGNOSTICUL BOLII ARTERELOR PERIFERICE ȘI AL DIABETULUI — EPIDEMII CU PRIVIRE, 329
PREZENTAREA CLINICĂ, DIAGNOSTICUL ȘI ISTORICUL NATURAL AL BOLII ARTERELOR PERIFERICE ÎN DIABET, 330
IDENTIFICAREA FACTORILOR DE RISC, MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ ȘI FARMACTERAPIA, 332
Scăderea sistemului cardiovascular Morbiditatea și Mortalitatea, 332
Terapia pentru Tratamentul claudicare, 336
REEVASCULARIZAREA, 337
Management endovascular, 338
Management chirurgical, 338
ABORDAREA TRATAMENTULUI PACIENȚILOR DIABETICI CU BOALA ARTERELOR PERIFERICE, 338
REZUMAT ȘI CONCLUZIE, 339
REFERINȚE, 339

Boala arterială periferică (PAD) este în general definită ca obstrucția parțială sau completă a uneia sau mai multor artere care afectează extremitățile inferioare și este de obicei cauzată de ateroscleroză. Simptomele PAD includ durerea cu deambulare, care rezultă dintr-o aprovizionare inadecvată cu sânge în raport cu cererea la nivelul extremităților inferioare, numită *claudicație intermitentă.* În cazurile severe, simptomele apar în repaus, iar ischemia tisulară poate duce la ulcerații sau amputații. PAD poate fi, de asemenea, asimptomatică, dar asocierea PAD cu alte boli cardiovasculare comorbide duce adesea la un risc crescut de mortalitate. Pacienții cu diabet se numără printre cei mai susceptibili de a dezvolta PAD și, de asemenea, printre cei mai susceptibili de a dezvolta complicații care rezultă din ambele procese ale bolii.

Acest capitol oferă un cadru pentru diagnosticul și managementul pacienților cu PAD, concentrându-se pe suprapunerea și caracteristicile speciale ale pacienților cu diabet zaharat concomitent.

EPIDEMIOLOGIA ȘI PROGNOSTICUL BOLII ARTERELOR PERIFERICE ȘI AL DIABETULUI – EPIDEMII CU PRIVIRE

Prevalența raportată a PAD variază în funcție de populația testată, metoda de diagnosticare utilizată și dacă simptomele sunt incluse pentru a obține estimări. Indicele gleznă-brahial (ABI) este măsurarea neinvazivă cea mai frecvent utilizată în studiile epidemiologice și este descrisă mai detaliat mai târziu. ABI este raportul dintre tensiunea arterială sistolică a gleznei și a sutienului. Pentru claudicația intermitentă, estimările prevalenței variază de la sub 2% până la 12%, în timp ce ratele bolii definite neinvaziv pe baza ABI variază de la 3% la 33%. [1,2] Prevalența PAD crește odată cu vârsta, cu rate de aproximativ 4% documentate la cei de 40 de ani și peste, comparativ cu rate de 13% la [15] % dintre cei 65 de ani și [cei 3-5] ani (Fig. 27-1). Doar o mică proporție dintre cei cu PAD definită de ABI au claudicație, cu estimări variind de la aproximativ 10% până la 30%. Prevalența PAD crește odată cu vârsta [de 3, 6 ani] (Fig. 27-2). Există mai puține informații despre incidența reală a ischemiei sau amputației critice a membrelor, dar estimările sugerează că 400 până la 450 de persoane pe milion de populație sunt afectate de ischemie și aproximativ 112 până la 250 de persoane pe milion de populație necesită amputare. [6]

Factorii majori de risc pentru PAD se suprapun, dar nu sunt identici cu cei pentru boala coronariană (CAD) și boala cerebrovasculară. Este important de reținut că diabetul, fumatul, vârsta înaintată, concentrațiile crescute de trigliceride și tensiunea arterială sistolica crescută sunt factori de risc deosebit de potenți pentru PAD. [5] Datele din Sondajul Național de Sănătate și Nutriție (NHANES) sugerează că fumatul și diabetul sunt cei mai potenți factori de risc asociați cu dezvoltarea PAD, cu cote de șanse pentru dezvoltarea PAD de 4,5 și, respectiv, 2,7. În studiul Framingham, prezența diabetului a crescut riscul de claudicație intermitentă de 3,5 ori la bărbați și de 8,6 ori la femei. [7] Chiar și la cei fără diabet zaharat, rezistența la insulină a fost, de asemenea, legată de dezvoltarea PAD. [8]

Durata și severitatea diabetului zaharat se corelează cu incidența și amploarea PAD. Într-un studiu de cohortă prospectiv, Al-Delaimy și colegii [9] a găsit o asociere puternică între durata diabetului și riscul de a dezvolta PAD. Asocierea a fost deosebit de puternică în rândul bărbaților cu hipertensiune arterială sau care erau fumători actuali. Adler și colegii [10] a estimat prevalența PAD până la 18 ani după diagnosticul de diabet la aproape 5000 de pacienți din Studiul Prospectiv de Diabet al Regatului Unit (UKPDS). Ei au demonstrat o prevalență mai mare a PAD la cei cu o durată mai lungă a diabetului. Gradul de control al glicemiei diabetice este un factor de risc independent pentru PAD; cu fiecare 1%

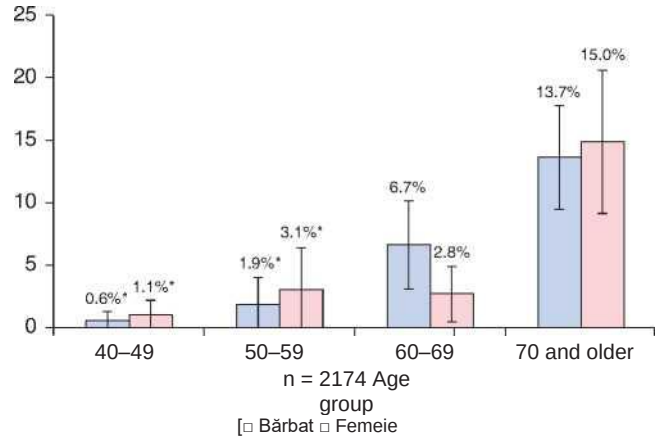


FIGURA 27-1 Prevalența și vârsta BAP din Sondajul Național de Sănătate și Nutriție (NHANES). [5] *(Modificat din Selvin E, Erlinger TP: Prevalența și factorii de risc pentru boala arterială periferică în Statele Unite: rezultate din Sondajul National de Sănătate și Nutriție, 1999-2000,* Circulation *110:738-743, 2004.)*

creșterea hemoglobinei glicozilate (HbA1c), s-a demonstrat că

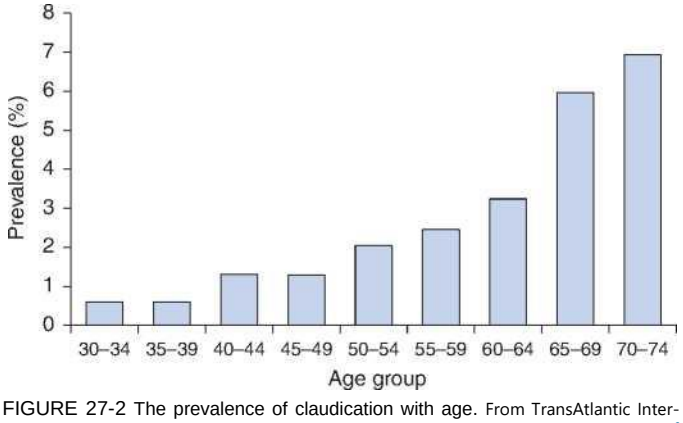


FIGURE 27-2 The prevalence of claudication with age. From TransAtlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease II (TASC II).[6] *(Modified from Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease [TASC II],* Eur J Vasc Endovasc Surg *2007;33[Suppl 1]:S1-S75, 2007.)*

riscul de PAD crește cu 28%. [11]

În plus, pacienții cu diabet zaharat și PAD sunt mai susceptibili de a prezenta un ulcer ischemic sau gangrenă decât pacienții fără diabet, crescând riscul de amputare a membrelor inferioare. [12] Faglia și colegii săi au observat o tendință pozitivă între severitatea PAD și ratele de amputație la pacienții cu diabet. [13] Persoanele cu diabet au de aproximativ 15 ori mai multe șanse de a avea o amputație decât cele fără diabet, [14] și o rată anuală a incidenței amputațiilor de 0,6% a fost raportată la pacienții diabetici. [15, 16] Pacienții cu diabet au adesea PAD extinsă și severă și o tendință mai mare de calcificare arterială. [17, 18] Implicarea arterelor femurale și poplitee seamănă adesea cu cea a nondiabeticilor, dar boala distală care afectează arterele tibiale și peronee apare mai frecvent la diabetici. [12]

PREZENTAREA CLINICĂ, DIAGNOSTICUL ȘI ISTORICUL NATURAL AL BOLII ARTERELOR PERIFERICE ÎN DIABET

Caracteristicile caracteristice ale PAD clinice includ claudicația intermitentă și durerea de repaus. Localizarea simptomelor

se referă adesea la locul celei mai proximale stenoze. În general, claudicația feselor, șoldului sau coapsei apare de obicei la pacienții cu stenoze aortice sau iliace. Claudicația gambei - caracterizează afectarea femurală sau poplitee. Claudicația gleznei sau piciorului apare la pacienții cu boală tibială sau peroneală. Simptomele de claudicare ar trebui să apară prin efort și ar trebui să se rezolve în câteva minute după încetarea efortului. Durerea de picioare care apare în repaus, cum ar fi crampe nocturne la nivelul gambei sau coapsei, nu trebuie confundată cu claudicația.

Simptomele pot apărea în repaus la pacienții cu ischemie critică a membrelor. De obicei, pacienții se plâng de parestezii sau dureri la nivelul piciorului sau degetelor de la nivelul membrului afectat. Acest disconfort se agravează odată cu ridicarea membrului și adesea se îmbunătățește atunci când membrul este coborât, așa cum ar fi de așteptat din cauza presiunii crescute de perfuzie la membrul distal prin efectul gravitației. Durerea poate fi deosebit de severă în zonele de degradare a pielii și adesea pielea este extrem de sensibilă la atingerea ușoară. Aceste simptome pot fi, totuși, absente la pacienții diabetici cu neuropatie periferică semnificativă, care pot avea ischemie importantă a membrelor, dar prezintă puține simptome.

Un examen fizic cardiovascular complet este necesar pentru a detecta toate constatările de PAD la pacienții diabetici. Anomaliile pulsului și zgomotele cresc probabilitatea de PAD. [19] Picioarele pacienților cu boală aortoiliacă cronică pot prezenta atrofie musculară. Căderea părului, unghiile groase sau casante și pielea netedă și strălucitoare de pe picioare pot indica, de asemenea, PAD. Pacienții cu ischemie severă a membrelor au adesea pielea rece și pot avea peteșii, cianoză sau paloare, rufe dependentă, fisuri ale pielii, ulcerații sau gangrenă. Ulcerele care rezultă din PAD au adesea o bază palidă cu margini neregulate și implică de obicei vârfurile degetelor de la picioare, călcâiul piciorului sau alte locuri care suportă presiune cronică (Fig. 27-3). În general, examenul fizic are o sensibilitate scăzută, dar o specificitate ridicată pentru PAD. [20]

Stadiul clinic al PAD simptomatic poate fi clasificat în funcție de sistemele de scor Fontaine sau Rutherford. [6, 21] Stadiul I Fontaine îi reprezintă pe cei care au PAD, dar sunt asimptomatici. Stadiile IIa și IIb includ pacienți cu claudicație intermitentă ușoară și moderată până la severă. Pacienții cu durere ischemică de repaus sunt clasificați în stadiul III, iar cei cu ulcerație sau gangrenă sunt în stadiul IV. În clasificarea Rutherford, pacienții asimptomatici sunt clasificați în categoria 0. Pacienții cu claudicație ușoară sunt categoria 1. Pacienții cu claudicație moderată sunt categoria 2, iar pacienții cu claudicație severă sunt categoria 3. Pacienții

FIGURA 27-3 Un ulcer arterial tipic nevindecător.

TABLE 27-1 Clinical Classification Schemes for Peripheral Artery Disease

FONTAINE CLASSIFICATION		RUTHERFORD CLASSIFICATION Clinical		
Clinical Stage	Description	Grade	Category	Description
I	Asymptomatic	0	0	Asymptomatic
IIa	Mild claudication	I	1	Mild claudication
IIb	Moderate-to-severe claudication	II	23	Moderate claudication Severe claudication
III	Rest pain	II	4	Rest pain
IV	Ulceration or gangrene	III IV	56	Minor tissue loss Ulceration or gangrene

Data from White CJ, Gray WA: Endovascular therapies for peripheral arterial disease: an evidence-based review, *Circulation* 116:2203-2215, 2007.

cu dureri de repaus sunt categoria 4. Pacienții cu pierderi minore de țesut, ulcerații sau gangrenă sunt categoriile 5 și 6 (Tabelul 27-1).

Principalele motive pentru a diagnostica PAD la indivizii diabetici sunt inițierea unor terapii care scad riscul de evenimente aterotrombotice, pentru a îmbunătăți calitatea generală a vieții și pentru a scădea handicapul. Un diagnostic de PAD indică prezența aterosclerozei sistemice care conferă risc cardiovascular suplimentar pacientului cu diabet zaharat, ceea ce dă un impuls suplimentar pentru gestionarea agresivă a factorilor de risc vascular în acest grup cu risc ridicat. Deși examenul fizic oferă informații importante, este necesară testarea neinvazivă suplimentară pentru a asigura diagnosticul de PAD. ABI este o măsurătoare reproductibilă și rezonabil de precisă pentru detectarea PAD. Asociația Americană a Inimii a publicat recent o declarație științifică de consens cu privire la utilizarea ABI și a sugerat definiții și interpretare standard. [22] După cum am menționat mai devreme, ABI este definit ca raportul dintre tensiunea arterială sistolică la gleznă împărțită la tensiunea arterială sistolică brahială. ABI este în mod normal între 1.00 și 1.40. [22, 23] În PAD, tensiunea arterială sistolică la gleznă este mai mică decât tensiunea arterială sistolică brahială, iar ABI este redusă la sub 1,00. PAD este definit ca un ABI de 0,90 sau mai mic, cu valori de la 0,91 la 1,00 clasificate ca limită. [22, 24] Valorile mai mici ale ABI indică PAD mai severă. Pacienții cu simptome de claudicație a piciorului au adesea ABI de la 0,5 până la 0,8, iar pacienții cu ischemie critică a membrelor au de obicei un ABI sub 0,5. S-a demonstrat că ABI se corelează invers cu distanța de mers și viteza de mers (Fig. 27-4). De exemplu, mai puțin de 40% dintre pacienții cu un ABI sub 0,4 pot finaliza un test de mers de 6 minute. [25] O limitare a ABI la pacienții cu diabet, totuși, este că înregistrările tensiunii arteriale la picioare nu pot fi interpretate în mod fiabil la pacienții cu vase calcificate, deoarece aceste vase nu sunt comprimate în mod fiabil în timpul umflării manșetei tensiunii arteriale. Deoarece pacienții diabetici au mai multe șanse decât cei nediabetici să aibă calcificări arteriale, măsurătorile ABI la anumiți indivizi pot fi dificil de interpretat și alte teste neinvazive, cum ar fi indexul deget-brahial, ar trebui folosite pentru a pune diagnosticul. Măsurarea diagnostică a ABI pentru detectarea PAD la nivelul extremităților inferioare variază în funcție de populația studiată, pragul de cutoff și testul de comparație standard de aur (angiografie invazivă sau ecografie duplex). Sensibilitatea și specificitatea ABI variază de la 0,17 la 1,0 și, respectiv, de la 0,8 la 1,0. [22] În general, la pacienții diabetici sunt raportate sensibilități mai scăzute. [26–28]

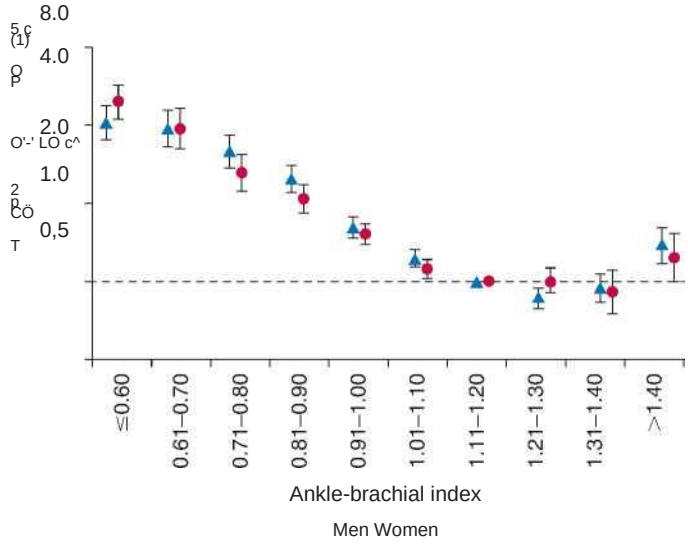


FIGURA 27-4 Indicele glezne-brahial (ABI) și mortalitatea generală la bărbați și femei. [127] *(Modificat din Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al: Ankle brahial index combinat cu scorul de risc Framingham pentru a prezice evenimente cardiovasculare și mortalitate: o meta-analiză,* JAMA *300:197-208, 2008.)*

Declarația de consens al Asociației Americane de Diabet (ADA) recomandă ca un screening ABI să fie efectuat la toate persoanele diabetice mai mari de 50 de ani sau la oricine cu simptome compatibile cu PAD. [29] Pentru populația generală, non- diabetică, testarea de screening ABI este recomandată la vârsta de 65 de ani sau la 50 de ani la persoanele cu antecedente de fumat de tutun. [24] În general, PAD este subdiagnosticată în cadrul asistenței medicale primare. [30] Un studiu de screening pentru PAD la scară largă a demonstrat că doar o treime dintre pacienții cu PAD documentate prezentau simptome clasice de claudicație. [20] Aceste date sugerează că simptomele clasice sunt inadecvate în determinarea stării de sănătate a unei persoane în ceea ce privește PAD. În special la pacienții diabetici cu neuropatie periferică, screening-ul ABI al indivizilor asimptomatici reprezintă un instrument important în diagnosticarea PAD și care permite o strategie adaptată adecvat pentru deciziile terapeutice.

Date recente din Studiul național de examinare a sănătății și nutriției [31] demonstrează că există lacune semnificative de tratament, chiar și odată ce pacienții au fost identificați ca având măsurători anormale ABI. De exemplu, în rândul pacienților cu PAD documentată de ABI, utilizarea statinei a fost raportată în doar 30,5% ± 2,5%, utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau a blocanților receptorilor angiotensinei (BRA) în 24,9% ± 1,9% și utilizarea aspirinei în 35,8% ± 2,9%. Aceste cifre corespund estimărilor de 5,0 milioane de adulți cu PAD care nu iau statine, 5,4 milioane care nu iau inhibitori ai ECA sau ARA și 4,5 milioane nu iau aspirină. În același studiu, s-a demonstrat că aceste lacune de tratament sunt asociate cu rate crescute de mortalitate chiar și după ajustarea pentru alți factori de confuzie importanți.

La un pacient cu PAD confirmată pentru care sunt necesare investigații suplimentare, de obicei într-un moment în care se ia în considerare revascularizarea, există și alte modalități disponibile pentru investigarea extinderii și naturii PAD. Înregistrările presiunii segmentare și ale volumului pulsului sunt ambele studii hemodinamice neinvazive care ajută la localizarea bolii ocluzive arteriale. [32] Alte tehnici imagistice neinvazive, inclusiv angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) și angiografia tomografică computerizată (CTA) sau ultrasonografia duplex pot oferi informații anatomice mai

precise în scopul planificării revascularizării. Convenţional,

Angiografia pe bază de contrast poate fi încă utilă, mai ales atunci când alte modalități au lăsat îndoieli cu privire la diagnostic.

În general, pacienții cu PAD au un risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse, precum și calitatea vieții afectată și un risc crescut de pierdere a membrelor. În plus, pacienții cu PAD și diabet zaharat concomitent sunt expuși riscului de apariție a ratelor de evenimente cardiovasculare și cerebrovasculare mai mari decât persoanele nediabetice comparabile. [29] Combinația dintre PAD și diabet provoacă majoritatea amputațiilor netraumatice ale extremităților inferioare în Statele Unite. [33] Riscul relativ de amputare a extremităților inferioare la pacienții cu diabet a fost de 12,7 (interval de încredere 95% [IC] 10,9-14,9) comparativ cu 23,5 (IC 95% 19,3-29,1) pentru pacienții diabetici din populația Medicare. [33]

IDENTIFICAREA FACTORILOR DE RISC, MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ ȘI FARMACTERAPIA

Odată ce indivizii diabetici cu PAD au fost identificați, scopul managementului medical este de a modifica în mod agresiv factorii de risc cardiovascular pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare adverse și de a ameliora simptomele legate de PAD pentru a îmbunătăți starea funcțională și calitatea vieții. Aceste două obiective ar trebui abordate simultan la fiecare pacient.

Scăderea morbidității și mortalității cardiovasculare

Factorii de risc pentru PAD sunt identici cu cei pentru alte forme de boală vasculară aterosclerotică și PAD este în mod similar asociat cu un risc crescut de boală coronariană, cerebrovasculară și renovasculară. Ca urmare, PAD este considerată un echivalent al bolii cardiace coronare, ridicându-l la cea mai mare categorie de risc cardiovascular. [34] Ghidurile de practică ale Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA) din 2005 (cu actualizarea focalizată din 2011), - declarația consensus ADA din 2003 și documentul TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC II) din 2007 privind gestionarea PAD recomandă renunțarea la fumat, tratamentul hipertensiunii, scăderea lipidelor și tratamentul diabetului zaharat. [24, 29, 35, 36] Datele dintr-un studiu de cohortă prospectiv olandez pe 2420 de pacienți cu PAD (ABI 0,90 sau mai mic) susțin aceste concluzii și demonstrează că o abordare cuprinzătoare a modificării factorilor de risc poate avea beneficii aditive. [37] În acest studiu, Feringa și colegii săi au demonstrat că, după ajustarea pentru factorii de risc și scorurile de înclinație, statine (raportul de risc [HR] 0,46, 95% CI 0,36-0,58), beta-blocante (HR 0,68, 95% CI 0,58-0,80), aspirina (HR 0,96-0,72, HR 0,96-0,72), Inhibitorii ECA (HR 0,80, 95% CI 0,69-0,94) au fost asociați semnificativ cu un risc redus de mortalitate pe termen lung în această cohortă. Beneficiile acestor terapii par aditive, iar aceste date susțin natura universală a bolii vasculare aterosclerotice, fie sub formă de PAD sau în altă parte.

Dislipidemie

Mai multe studii de scădere a colesterolului la pacienții cu dislipidemia și CAD și/sau PAD au evaluat efectele scăderii lipidelor asupra PAD. Studiile inițiale, efectuate înainte de disponibilitatea statinelor, au arătat fie regresie, fie o progresie mai mică a aterosclerozei femurale cu terapie hipolipemiantă. [38-40] Programul pentru Controlul Chirurgical al Hiperlipidemiilor (POSCH) a randomizat bărbații cu infarct miocardic și dislipidemia anterioară la terapie dietetică sau terapie dietetică plus bypass ileal chirurgical. La 5 ani, cei din grupul chirurgical au avut un control mai bun al nivelului lipidelor, a scăzut mortalitatea generală și a scăzut mortalitatea din cauza bolii coronariene aterosclerotice. [41]

Studiile din era statine confirmă aceste rezultate inițiale. De exemplu, în Studiul de protecție a inimii, care a randomizat 20.536 de participanți cu risc crescut la 40 mg/zi de simvastatină sau placebo, a fost observată o reducere de 24% a riscului relativ la evenimentele cardiovasculare pentru prima dată la pacienții care au primit simvastatină. Subgrupul de pacienți cu PAD a avut beneficii cardiovasculare similare, indiferent de antecedentele de infarct miocardic (IM) sau CAD. Chiar și populația subgrupului care a avut niveluri de colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C) mai mici de 100 mg/dL la momentul inițial a beneficiat de terapia cu statine. [42] O analiză post-hoc a studiului de supraviețuire cu simvastatina scandinavă (4S), care a inclus 4444 de pacienți cu angină pectorală sau infarct miocardic anterior și un nivel inițial de colesterol total de 212 până la 309 mg/dl, a constatat că tratamentul cu 20 până la 40 mg simva statină pe zi a redus incidența claudicației noi sau agravării cu placebo (2.338%). [43]

Independent de efectele de scădere a colesterolului, utilizarea statinei îmbunătățește distanța de mers pe jos fără durere și viteza de mers la pacienții cu PAD și claudicație. [44] Două studii au clasificat aleatoriu pacienții cu claudicație la simvastatină 40 mg pe zi sau placebo. Aronow și colegii au raportat o îmbunătățire a distanței de mers pe jos fără durere cu o creștere cu 24% la 6 luni și cu o creștere cu 42% la 1 an după inițierea tratamentului. Este interesant de observat că distanța totală de mers pe jos și ABI nu s-au îmbunătățit. [45] În contrast, Mondillo și colegii au raportat creșteri ale ABI, distanța totală de mers pe jos și supraviețuirea fără durere la pacienții randomizați la simvastatină (Fig. 27-5). [46] Mohler și colegii au randomizat 354 de pacienți cu claudicație la atorvastatină 10 mg sau 80 mg sau placebo. [47] Pacienții care au primit atorvastatină au avut o distanță de mers pe jos fără durere crescută, dar nu distanța totală de mers pe jos sau ABI. S-a demonstrat că pacienții cu PAD care iau statine au o scădere anuală mai mică a performanței extremităților inferioare decât cei care nu o fac. [48] În general, datele agregate sugerează că utilizarea statinei poate crește distanța de mers până la apariția durerii, dar utilizarea statinei nu afectează în mod clar timpul total de mers pe jos și nici nu modifică fluxul sanguin la nivelul extremităților inferioare, măsurat prin ABI.

Recomandările actuale susțin un obiectiv LDL-C mai mic de 100 mg/dL pentru pacienții cu PAD; pentru pacienții cu risc foarte mare, obiectivul este un LDL-C sub 70 mg/dL. Toți pacienții

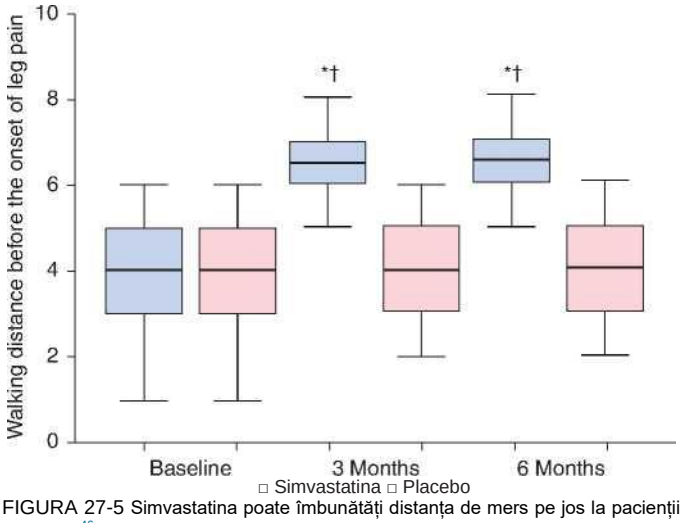


FIGURA 27-5 Simvastatina poate îmbunătăți distanța de mers pe jos la pacienții cu PAD. [46] *(Modificat din Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al: Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercolesterolemic patients with peripheral vascular disease,* Am J Med *114:359-364, 2003.)*

cu PAD trebuie tratat cu statine ca terapie de scădere a lipidelor de primă linie , dacă este tolerabil. [24 , 35]

Există, de asemenea, un rol pentru terapia cu fibrați în tratamentul PAD. Studiul Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) a randomizat 9795 de pacienti cu varsta cuprinsa intre 50 si 75 de ani cu diabet zaharat de tip 2 fie la fenofibrat 200 mg/zi, fie la placebo pentru o durata de 5 ani. Riscurile primei amputații (45 față de 70 de evenimente; HR 0,64, 95% CI 0,44-0,94; *P* = 0,02) și evenimentele minore de amputare fără boala cunoscută a vaselor mari (18 față de 34 de evenimente; 0,53, 0,30-0,94; *P* = 7) au fost mai mici pentru pacienții atribuiți feno2 decât 0. atribuit placebo, fără nicio diferență între grupuri în ceea ce privește riscul de amputații majore. [49] O reducere a evenimentelor de amputare nu a fost demonstrată în mod similar cu terapia cu statine.

Renunțarea la fumat

Mai multe studii nerandomizate au arătat că pacienții care au renunțat cu succes la fumat au rate scăzute de progresie a PAD, ischemie critică a membrelor, amputație, IM și accident vascular cerebral și au supraviețuire crescută. [50 , 51] Din păcate, ratele de renunțare spontană fără intervenție variază de la 2% la 5% în Statele Unite, în ciuda faptului că aproape 75% dintre fumători își exprimă dorința de a se opri. Având în vedere importanța renunțării la fumat, este important ca furnizorii de servicii medicale să transmită în mod consecvent pacienților că întreruperea produselor din tutun este extrem de importantă pentru supraviețuirea generală, bunăstarea și conservarea membrelor. [52 , 53] Intervențiile comportamentale pot îmbunătăți ratele de încetare, dar doar modest. Doar 5% dintre pacienții care primesc sfaturi ale medicului, corespondență de urmărire, apeluri telefonice și vizite suplimentare se vor renunța la fumat. [54] Cu toate acestea, dovezi ale studiilor randomizate au demonstrat că o intervenție de 10 săptămâni care are ca rezultat doar o rată de renunțare la fumat de 21,7% la 5 ani îmbunătățește semnificativ supraviețuirea la pacienții cu boală pulmonară cronică, comparativ cu cei tratați cu îngrijire obișnuită. [55] Astfel, ar trebui făcute eforturi de încetare.

Hennrikus și colegii săi au demonstrat în mod specific că persoanele cu PAD răspund la consiliere și educație intensivă într-un studiu randomizat de 124 de pacienți. Acești cercetători au comparat un program intensiv de consiliere pentru renunțarea la tutun cu un program educațional minim de peste 6 luni. Participanții la studiu repartizați în grupul de intervenție intensivă au fost semnificativ mai probabil să se abțină de la tutun la 6 luni de urmărire: 21,3% față de 6,8% în grupul cu intervenție minimă (P = 0,023). [56]

Renunțarea la fumat poate fi ajutată în multe moduri, inclusiv utilizarea farmacoterapiei, cum ar fi produse de înlocuire a nicotinei pe termen scurt, inclusiv gingii, plasturi de înlocuire cu nicotină cu acțiune lungă, bupropionă sau vareniclină. Intervențiile farmacologice sunt mai eficiente decât doar sfaturile medicale. În studiile controlate, ratele de renunțare la fumat cu utilizarea intervențiilor de tratament farmacologic a variat de la 17% la 48% la 6 luni și de la 11% la 34% la 1 an. [57] Bupropionul, printr-un mecanism prost înțeles, diminuează dorința de a fumat. Se asociază cu rate de încetare de 27% până la 35% la 6 luni și 23% până la 30% la 1 an. [58] Vareniclina, un agonist parțial selectiv pentru receptorul alfa $_4$, beta $_2$ nicotinic de acetilcolină, este un agent mai nou decât bupropionul. Două studii mari, randomizate, au sugerat că vareniclina are performanțe mai bune atunci când cele două sunt comparate direct. Într-un studiu pe 1025 de fumători în care pacienții au fost randomizați pentru a primi placebo, bupropionă cu eliberare susținută sau vareniclină, ratele de abstinență din săptămânile 9 și 52 au fost semnificativ crescute în cele două brațe de medicamente.
comparativ cu placebo. Ratele de încetare au fost de 8,4%, 16,1% și, respectiv, 21,9% pentru persoanele care au luat placebo, bupro pion și vareniclină. [59] Într-un al doilea studiu randomizat de mare amploare, Jorenby și colegii săi au descoperit rate similare de abstinență la indivizii tratați cu placebo, bupropionă sau vareniclină. [60]

grupului de lucru al Serviciului de Sănătate Publică din SUA pentru renunțarea la fumat nu recomandă niciunul dintre agenții de primă linie în detrimentul altuia. [61] În schimb, ei recomandă ca preferința pacientului și experiența anterioară cu medicamentele să ghideze alegerea terapiei de primă linie (înlocuitor de nicotină , bupropion și vareniclină). Meta-analizele efectuate pentru actualizarea ghidului au abordat întrebarea dacă vreun medicament este mai eficient decât plasturele cu nicotină. În această analiză, nu a existat o diferență semnificativă statistic între plasture și alte produse de înlocuire a nicotinei sau bupropion, dar vareniclina a avut o eficacitate mai mare decât plasturele cu nicotină (OR 1,6, 95% CI 1,3-2,0). Analiza a comparat, de asemenea, plasturele de nicotină cu combinații de medicamente. Combinația de plasture cu nicotină și produse de înlocuire a nicotinei cu acțiune scurtă, utilizate pentru o perioadă lungă de timp, a fost mai eficientă decât plasturele singur (OR 1,9, 95% CI 1,3-2,7), la fel ca combinația de plasture de nicotină și bupropion cu eliberare susținută (OR 1,3, 95% CI 1,0-1).

Până când nu vor fi efectuate studii suplimentare, vareniclina și combinația de plasture cu acțiune lungă și terapii de înlocuire cu nicotină cu acțiune scurtă par a fi alegeri de primă linie aproximativ echivalente. Pacienții tratați cu vareniclină trebuie monitorizați pentru posibile evenimente neuropsihiatrice adverse.

În ciuda multiplelor opțiuni de abordare a renunțării la tutun la persoanele cu PAD, pare să existe riscuri continue la persoanele care devin cu succes abstinenți. Datele din Studiul privind sănătatea femeilor demonstrează că, deși renunțarea la fumat reduce substanțial riscul de evenimente PAD la femei, rămâne o apariție crescută a evenimentelor PAD la foștii fumători, comparativ cu persoanele care nu au fumat niciodată. [62]

Hipertensiune arterială

Într-un număr mare de studii clinice care au implicat mii de pacienți, terapia cu medicamente antihipertensive a fost asociată cu o reducere medie de 35% până la 40% a ratei accidentului vascular cerebral, o reducere cu 20% până la 25% a IM, o reducere cu peste 50% a insuficienței cardiace și o reducere semnificativă a dezvoltării bolii cronice de rinichi. [63] Deși tratamentul hipertensiunii arteriale a fost studiat în multe contexte, există date limitate disponibile pentru a determina dacă tratamentul hipertensiunii arteriale va preveni dezvoltarea claudicației sau va modifica cursul PAD în sine.

Studiul Tratamentul Hipertensiunii Ușoare (TOMHS) a arătat că tratamentul medicamentos în plus față de intervențiile nutriționale a fost superior doar intervențiilor nutriționale în prevenirea dezvoltării claudicației intermitente și AAP pe o perioadă medie de urmărire de 4,4 ani. [64] Rapoartele privind efectul scăderii tensiunii arteriale asupra capacității de a merge la pacienții cu claudicație intermitentă sunt mixte. [65 _67] Cu toate acestea, aceste studii mici au demonstrat că inhibitorul ECA captopril menține și poate crește distanța de mers pe jos la pacienții cu claudicație. Blocantele alfa-adrenergice, beta-blocantele și blocantele canalelor de calciu pot afecta negativ distanța de mers pe jos, în special dacă există o scădere substanțială a tensiunii arteriale sistolice. Într-un studiu

încrucișat de 6 luni de 20 de pacienți hipertensivi cu PAD randomizati la atenolol, labetalol, pindolol, captopril sau placebo, numai persoanele tratate cu captopril au menținut distanța de mers pe jos. [67] Acesta pare a fi un efect de clasă, ca enalapril

și ramiprilul par, de asemenea, să îmbunătățească fluxul sanguin la nivelul extremităților inferioare la pacienții cu claudicație. [68, 69]

Terapia antihipertensivă trebuie administrată la pacienții hipertensivi cu PAD pentru a atinge un obiectiv mai mic de 140/80 mm Hg pentru a reduce riscul de IM, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă și deces cardiovascular. [69a, 69b]

La pacienții cu PAD cu diabet, studiul Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) sprijină gestionarea intensivă a hipertensiunii arteriale. [70] Studiul ABCD a randomizat 480 de pacienți normotensivi (tensiune arterială diastolică inițială de 80 până la 89 mm Hg) cu diabet zaharat de tip 2 fie la un regim intensiv de tensiune arterială cu enalapril sau nizol dipină , fie placebo. Persoanele au fost urmărite timp de 5 ani. Cincizeci și trei dintre pacienți au avut PAD așa cum este definit de un ABI sub 0,90. La pacienții cu PAD, au existat 3 evenimente cardiovasculare (13,6%) în grupul de tratament intensiv, comparativ cu 12 evenimente (38,7%) la pacienții cărora li s-a administrat placebo (P = 0,046). După ajustarea pentru mai mulți factori de risc cardiovascular, s-a observat o relație inversă între ABI și evenimentele cardiovasculare cu placebo (P = 0,009), dar nu și cu tratamentul intensiv (P = 0,91). Astfel, cu controlul intens al tensiunii arteriale, riscul unui eveniment nu a fost crescut, nici măcar la cele mai mici valori ale ABI, și a fost același ca la pacienții fără PAD. Concluzia studiului a fost că scăderea intensă a tensiunii arteriale la o medie de 128/75 mm Hg a dus la o reducere marcată a evenimentelor cardiovasculare.

Diabet zaharat

Până în prezent, nu au fost efectuate studii prospective pentru a evalua dacă controlul glicemic îmbunătățit scade riscul cardiovascular asociat cu PAD, distanța de mers pe jos a pacienților cu claudicație sau frecvența amputației. Într-o revizuire retrospectivă a studiului privind controlul și - complicațiile diabetului zaharat asupra pacienților cu diabet zaharat de tip 1, a existat o reducere cu 22% a riscului de dezvoltare a PAD în grupul care a primit terapie intensivă cu insulină. [79] Studiile epidemiologice susțin, de asemenea, beneficiul controlului glicemic strict. Studiul prospectiv Belfast Diet Study a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 a demonstrat un risc crescut de IM de 1,04 per mmol creștere a glicemiei a jeun. [80] În Studiul Prospectiv de Diabet din Marea Britanie, care a efectuat un studiu de 2693 de pacienți urmăriți timp de aproape 8 ani, pacienții din cel mai înalt tertil al HbA1c au avut un risc de 1,5 ori mai mare de IM comparativ cu cei din cel mai mic tertil. [81] Deși niciun studiu prospectiv nu a demonstrat - beneficiile vasculare non-coronare ale îmbunătățirii controlului glicemic, acesta este totuși recomandat. Recomandările actuale bazate pe o declarație de poziție comună a ADA și a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD) susțin un plan de tratament mai puțin bazat pe algoritmi bazat pe comorbidități individuale decât articulate anterior, dar nu susțin un obiectiv specific de HbA1c pentru tratament. [82] Cu toate acestea, actualul document de poziție nu menționează deloc în mod specific PAD. Versiunile anterioare ale ghidurilor ADA au recomandat ca toți pacienții cu diabet zaharat și PAD să fie tratați în mod agresiv pentru a-și reduce nivelul HbA1c la mai puțin de 7%. [83]

Reduceri suplimentare ale nivelurilor obiective de HbA1c au fost testate în mai multe studii recente. [84 - 86] Deși controlul intensiv glicemic a redus incidența evenimentelor microvasculare, nu au existat reduceri semnificative ale rezultatelor macrovasculare între controlul glicemic standard și intensiv. Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), de exemplu, a randomizat 10.251 de pacienti cu antecedente de un eveniment cardiovascular sau risc cardiovascular semnificativ la controlul intens al glicemiei (tinta HbA1c).
sub 6,0%) sau control glicemic standard (HbA1c țintă 7,0% până la 7,9%). În decurs de 12 luni de la randomizare, grupul cu glicemie intensivă a atins o HbA1c mediană de 6,4% (de la o valoare mediană inițială de 8,1%), comparativ cu o HbA1c mediană de 7,5% în grupul cu glicemie standard. Cu toate acestea, brațul de control glicemic a fost oprit din cauza unei rate crescute a mortalității în grupul de control glicemic intensiv. [84] În acest moment, obiectivul optim de HbA1c pentru persoanele cu PAD nu a fost definit clar pentru toți pacienții.

În ciuda lipsei de dovezi din studiile clinice, îngrijirea meticuloasă a picioarelor este, de asemenea, recomandată pacienților cu diabet zaharat și PAD pentru a reduce riscul de ulcerație a pielii, necroză și amputație ulterioară. Aceasta include utilizarea de încălțăminte adecvată pentru a evita rănirea prin presiune, inspecția zilnică și curățarea de către pacient și utilizarea cremei hidratante pentru a preveni uscarea și fisurarea. Se crede că inspecția frecventă a piciorului de către pacienți și furnizorii de servicii medicale permite identificarea precoce a leziunilor și ulcerațiilor piciorului și facilitează trimiterea promptă pentru tratament. [83]

Obezitatea și reducerea greutății

O asociere între obezitate și PAD a fost observată în unele studii, dar nu în altele. De exemplu, în cohorta Framingham de 5209 de pacienți, greutatea relativă a fost doar un factor de risc slab pentru claudicație. [7] În schimb, obezitatea, așa cum este determinată de un indice de masă corporală peste 30, nu a fost un factor de risc pentru PAD sau claudicație intermitentă în studiul Edinburgh Artery Study, studiul Whitehall sau studiul clinicilor de cercetare a lipidelor. [87 - 89] În ciuda dovezilor mixte pentru o relație directă între obezitate și PAD, obezitatea poate crește riscul de PAD prin creșterea prevalenței altor factori de risc stabiliți anterior. De exemplu, într-un studiu pe 8688 de bărbați urmăriți timp de 5 ani, supraponderalitatea a fost cel mai semnificativ predictor al cine va dezvolta diabet zaharat de tip 2. [90] McDermott și colegii săi au arătat că pe parcursul a 4 ani de urmărire, pacienții cu claudicație intermitentă și un indice de masă corporală peste 30 kg/m ^{2} au avut un declin funcțional semnificativ mai mare. [91] Astfel, este de la sine înțeles că orice scădere a greutății va reduce munca necesară pentru mers și va îmbunătăți capacitatea de efort. Prin urmare, scăderea în greutate este recomandată pentru pacienții cu PAD.

Terapia antiagregant plachetar

Există dovezi substanțiale că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară asociată cu PAD la pacienții cu diabet zaharat este legată de activitatea trombocitelor și inflamația. Activitatea trombocitară poate fi modificată prin utilizarea agenților antiplachetari. Datele care susțin utilizarea agenților antiplachetari pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu PAD în general sunt mixte, așa cum este descris aici.

O meta-analiză a aproximativ 150 de studii prospective controlate ale terapiei antiagregante plachetare (mai ales aspirina) a fost raportată ca parte a Antitrombotic Trialists' Collaborative. Această analiză a combinat date de la peste 135.000 de indivizi cu dovezi de boli cardiovasculare, inclusiv PAD. Anchetatorii au demonstrat o reducere cu 22% a raportului de șanse la obiectivul principal compozit de IM, accident vascular cerebral și deces vascular la pacienții care iau terapie antiplachetă în comparație cu martorii. Când a fost analizat subgrupul de aproximativ 9000 de pacienți cu claudicație, efectul protector al terapiei antiplachetare a fost similar. [92] O meta-analiză mai recentă a 18 studii prospective

care au totalizat 5269 de pacienți cu PAD a constatat că terapia cu aspirină în comparație cu

placebo nu a fost asociat cu reduceri semnificative ale - mortalității cardiovasculare, IM sau sângerări majore. [93]

Studiul Aspirina pentru ateroscleroza asimptomatică (AAA) a înrolat pacienți asimptomatici cu ABI de 0,95 sau mai mic (în loc de valoarea limită standard de 0,90 utilizată în ghidurile multisocietate) la 100 mg de aspirină pe zi sau placebo. După o urmărire medie de 8,2 ani, nu au existat diferențe în numărul compus de evenimente vasculare, definite ca IM, accident vascular cerebral sau revascularizare coronariană, între grupurile tratate cu aspirină sau placebo. [94]

În special în ceea ce privește pacienții diabetici și PAD, Prevenirea progresiei bolilor arteriale și a diabetului zaharat (POPADAD), studiu a înrolat pacienți diabetici cu PAD asimptomatică. Acest studiu nu a găsit un efect benefic al aspirinei în comparație cu placebo asupra unui obiectiv primar al decesului prin boală coronariană, infarct miocardic nefatal, accident vascular cerebral nefatal sau amputație. [95]

Clopidogrelul a fost, de asemenea, studiat la pacienții cu PAD. Studiul Clopidogrel versus Aspirina la pacientii cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE) a comparat aspirina versus clopidogrel la pacientii cu accident vascular cerebral recent, IM recent sau PAD stabilit. [96] Pacienții tratați cu clopidogrel au avut o reducere a riscului relativ de 8,7% (5,3% față de 5,8%, P = 0,043) la obiectivul principal de accident vascular cerebral, infarct miocardic sau deces vascular în comparație cu cei tratați cu aspirină. În analiza subgrupului de pacienți cu PAD care au fost înrolați în studiu, a existat o reducere a riscului relativ de 23,8% în favoarea clopidogrelului. Studiul Clopidogrel pentru Risc Aterotrombotic Înalt și Stabilizare, Management și Evitare Ischemică (CHARISMA) a comparat eficacitatea terapiei antiplachetare duale cu clopidogrel plus aspirină față de aspirina în monoterapie la pacienții cu CAD, boală cerebrovasculară sau PAD, precum și la pacienții cu factori de risc multipli de ateroscleroză. [97] În general, terapia antiplachetă dublă nu a produs niciun beneficiu semnificativ în comparație cu aspirina în monoterapie asupra obiectivului principal de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular. Dintre cei 3096 de pacienți cu PAD care s-au înrolat, clopidogrel plus aspirină au redus ratele de IM și spitalizări pentru - evenimente ischemice, comparativ cu aspirina în monoterapie. [98]

Anticoagularea orală cu warfarină a fost studiată și la pacienții cu PAD. Studiul de evaluare vasculară antiplachetă cu warfarină (WAVE) a evaluat terapia antiplachetă în plus față de warfarină în comparație cu terapia antiplachetă în monoterapie la pacienții cu PAD. [99] Nu a existat nicio îmbunătățire semnificativă cu terapia cu warfarină; totuși, pacienții tratați împreună cu warfarină și agent antiagregant plachetar au avut mai multe sângerări care pun viața în pericol decât cei tratați numai cu warfarină.

Ghidurile actuale recomandă ca pacienții cu PAD să fie tratați cu un medicament antiagregant plachetar, cum ar fi aspirina sau clopidogrelul (recomandat ca recomandare de clasa I pentru pacienții simptomatici și recomandare de clasa II pentru pacienții asimptomatici) pentru a reduce riscul de IM, accident vascular cerebral sau deces vascular. [24] Anticoagulantele orale nu sunt recomandate pentru a reduce evenimentele cardiovasculare. Agenții antiplachetari mai noi (cum ar fi prasugrel sau ticagrelor) și anticoagulantele nonwarfarinice (cum ar fi inhibitorii factorului Xa sau inhibitorii direcți ai throm bin) nu au fost studiate riguros la pacienții cu PAD pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare.

Antagonismul sistemului angiotensinei renină în boala arterială periferică

Deși atingerea nivelului obiectiv al tensiunii arteriale cântărește utilizarea unei clase specifice de agenți antihipertensivi, antagoniștii sistemului renină-angiotensină ar trebui considerați o clasă inițială de medicamente de elecție.

Atât inhibitorii ACE, cât și BRA au efecte favorabile asupra sistemului cardiovascular dincolo de capacitatea lor de a scădea tensiunea arterială. Pe baza studiului Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), pacienții cu diabet zaharat sau cu dovezi de boală vasculară plus un alt factor de risc cardiovascular care au primit ramipril au avut o reducere de 22% a riscului relativ al obiectivului combinat de accident vascular cerebral, infarct miocardic și deces, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, în ciuda tensiunii arteriale inițiale considerată ca obiectiv pentru majoritatea pacienților. Aceste rezultate au fost observate în ciuda unei reduceri modeste a tensiunii arteriale generale de 3/2 mm Hg. [71] În general, 17,8% dintre pacienții din grupul placebo au atins obiectivul principal al studiului de IM, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular. Rata a fost de 22% pentru cei 4051 de pacienți cu PAD, comparativ cu 14,3% pentru cei 5246 de pacienți fără PAD.

În cadrul studiului european privind reducerea evenimentelor cardiace cu perindopril la pacienții cu boală coronariană stabilă (EUROPA), 12 218 pacienți cu BC stabilă au fost repartizați aleatoriu la perindopril sau placebo. După o urmărire medie de 4,2 ani, evenimentele cardiovasculare au scăzut semnificativ la pacienții tratați cu perindopril. Toate subgrupurile predefinite, inclusiv cei 883 de pacienți care aveau PAD documentat, au beneficiat de perindopril. [72] Aceste date au fost de acord cu concluziile studiului HOPE. Astfel, pe baza a două studii efectuate pe pacienți cu tensiune arterială normală în repaus și doar modificări modeste ale tensiunii arteriale cu terapie, inhibitorii ECA scad morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară mai mult decât era de așteptat odată cu scăderea tensiunii arteriale observată.

Similar cu inhibitorii ECA, ARB-urile au documentat - beneficii cardio-vasculare dincolo de proprietățile lor antihipertensive. În special, BRA s-a dovedit că îmbunătățește funcția endotelială prin scăderea inflamației vasculare. [73] Pacienții cu risc cardiovascular ridicat, inclusiv cei cu PAD, sunt susceptibili de a beneficia de ARB. ARB, cum ar fi losartanul și candesartanul, au arătat beneficii în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea fie singure, fie în combinație cu inhibitori ai ECA, așa cum s-a demonstrat în studiile Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) și Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM). [74, 75] În studiul LIFE, losartanul a fost comparat cu aten olol la pacienții hipertensivi cu dovezi electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stângă. În general, losartanul a scăzut semnificativ incidența evenimentelor cardiovasculare, în special a accidentului vascular cerebral, în ciuda scăderilor similare ale tensiunii arteriale. Astfel, similar cu inhibitorii ECA, ARA ar trebui să fie considerați ca având beneficii cardiovasculare dincolo de reducerea tensiunii arteriale . Este interesant de observat că, în datele din Registrul național suedez, pacienții tratați cu candesartan au avut mai puține șanse de a dezvolta PAD în comparație cu pacienții tratați cu losartan, în ciuda unei scăderi similare a tensiunii arteriale. [76]

Blocanții beta-adrenergici în boala arterelor periferice

Convingerea comună că agenții beta-blocante agravează claudicația și scurtează cantitatea de exercițiu necesară pentru a provoca disconfort la nivelul picioarelor a fost bine contestată. Într-o meta-analiză efectuată cu atenție a 11 studii randomizate, controlate, Radack și Deck au demonstrat că terapia cu blocante beta-adrenergice nu agravează simptomele de claudicație la

persoanele cu PAD. [77] Doar 1 din 11 studii din această meta-analiză a arătat că distanțele maxime de mers pe banda de alergare fără durere au fost reduse de atenolol, labetalol sau pindolol, dar nu și de captopril. Cu toate acestea, beta-blocantele nu trebuie considerate ca agenți de primă linie în tratament

de hipertensiune arterială și PAD, având în vedere efectele benefice ale inhibitorilor ECA și ale BRA deja discutate. Dacă există indicații clare pentru utilizarea beta-blocantelor, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, starea post-IM, angina pectorală sau aritmiile sau pentru protecția cardiovasculară perioperatorie, atunci beta-blocantele pot și trebuie utilizate. [78]

Terapia pentru Tratamentul Claudicației

Pe lângă modificarea factorilor de risc pentru a îmbunătăți morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară generală, există strategii non-intervenționale disponibile pentru a trata limitările de mobilitate cauzate de PAD simptomatică. Doar două medicamente sunt aprobate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru îmbunătățirea distanței de mers pe jos în PAD: pentoxifilină și cilostazol.

Pentoxifilina

Pentoxifilina este un modificator reologic aprobat de FDA pentru ameliorarea simptomatică a claudicației. Se crede că acționează prin îmbunătățirea flexibilității globulelor roșii și leucocitelor, inhibând activarea și aderența neutrofilelor, scăderea concentrațiilor de fibrinogen și reducerea vâscozității sângelui, permițând o perfuzie musculară îmbunătățită. Studiile care investighează eficacitatea pentoxifilinei au dat rezultate contradictorii. O meta-analiză a constatat că pentoxifilina a îmbunătățit distanța de mers pe jos cu 29 de metri în comparație cu placebo. [100] Îmbunătățirea a fost de aproximativ 50% în grupul placebo, în timp ce pentoxifilina a adăugat încă 30%. Cu toate acestea, beneficiul a fost substanțial mai mic decât cel obținut cu un program de exerciții supravegheate. [101]

Răspunsul benefic la pentoxifilină este mic la majoritatea pacienților, iar datele generale sunt insuficiente pentru a susține utilizarea sa pe scară largă la pacienții cu claudicație. Pentoxifilina poate fi luată în considerare pentru pacienții care nu pot lua cilostazol, nu au răspuns adecvat la un program de exerciții fizice și/sau nu sunt candidați pentru revascularizare, fie prin abord percutanat sau chirurgical.

Cilostazol

Cilostazolul este un inhibitor al fosfodiesterazei-3 care suprimă agregarea trombocitelor și este un dilatator arterial direct. [102] Eficacitatea cilostazolului a fost demonstrată în mai multe studii [103 - 105] iar într-o meta-analiză [106] din opt studii randomizate, controlate cu placebo, care au inclus 2702 pacienți cu claudicație stabilă moderată până la severă. În meta-analiză, tratamentul cu 100 mg de două ori pe zi timp de 12 până la 24 de săptămâni a crescut distanțele maxime și fără durere de mers pe jos cu 50% și, respectiv, 67%. Deoarece cilostazolul este un inhibitor al fosfodiesterazei asemănător milrinonei, este contraindicat la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică sau la pacienții cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng mai mică de 40%.

Cilostazolul este mai eficient decât pentoxifilina în comparație directă. Superioritatea a fost ilustrată într-un studiu de 698 de pacienți randomizați la cilostazol, pentoxifilină sau placebo timp de 24 de săptămâni. Creșterea distanței medii de mers pe jos față de momentul inițial cu pentoxifilină și placebo a fost aceeași (30% și, respectiv, 34%), dar creșterea cu cilostazol a fost semnificativ mai mare (54%) (Fig. 27-6). [107] Cele mai frecvente efecte adverse ale cilostazolului sunt durerile de cap, palpitațiile și diareea. Doza optimă de cilostazol este de 100 mg de două ori pe zi. Medicamentul trebuie administrat pe stomacul gol. Din cauza efectelor inhibitoare ale cilostazolului asupra metabolismului medicamentului, doza trebuie redusă la jumătate la pacienții care iau medicamente care inhibă citocromul.

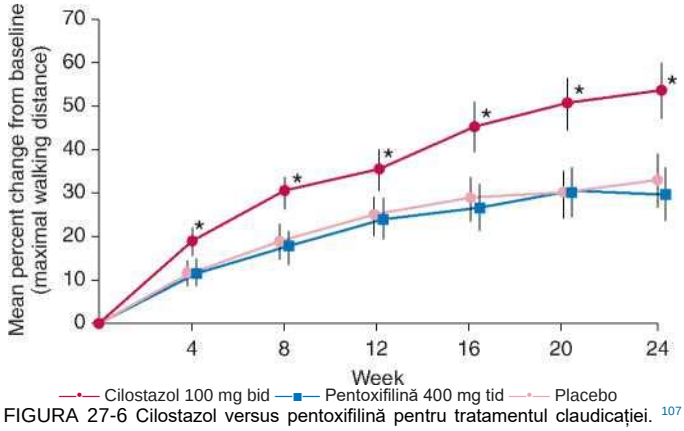


FIGURA 27-6 Cilostazol versus pentoxifilină pentru tratamentul claudicației. [107] *(Modificat din Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR și colab.: O comparație între cilostazol și pentoxifilină pentru tratarea claudicației intermitente,* Am J Med *109:523-530, 2000.)*

Izoenzimele P-450 CYP3A4 și CYP2C19 (de exemplu, eritromicină, diltiazem, omeprazol). [108]

Alți agenți farmacologici

Mai mulți alți agenți au fost utilizați în tratamentul claudicației. Naftidrofuril, un inhibitor al receptorului serotoninei 5-hidroxitriptamină, este disponibil în Europa de câțiva ani. Mecanismul de acțiune al acestui medicament nu este clar, dar se crede că promovează absorbția de glucoză și crește nivelul de adenozin trifosfat. O meta-analiză a patru studii a arătat o creștere a timpului până la apariția inițială a durerii cu mersul pe banda de alergare pe o perioadă de 3 până la 6 luni. [109]

Buflomedil este un agent alfa-adrenolitic disponibil în Europa, dar nu în Statele Unite, care a fost utilizat în tratamentul claudicației. Studiul Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) a evaluat eficacitatea și siguranța buflomedil la 2078 de pacienți cu claudicație și un ABI de 0,3 până la 0,8, într-un studiu randomizat, controlat cu placebo. La o urmărire mediană de 2,8 ani, rata unui criteriu final compus de deces cardiovascular, IM nonfatal, accident vascular cerebral nefatal, deteriorare simptomatică a PAD sau amputație a piciorului a fost semnificativ mai mică la pacienții cărora li sa administrat buflo medil (9,1% față de 12,4%). Beneficiul a fost în mare măsură determinat de o reducere a simptomelor PAD. [110]

Ginkgo biloba a fost studiat și în tratamentul claudicației cu un succes modest. Se crede că ginkgo acționează printr-un mecanism antioxidant care inhibă leziunile vasculare. De asemenea, se crede că are unele efecte antitrombotice. Efectul ginkgo a fost revizuit într-o meta-analiză care a arătat că pacienții care au primit extract de ginkgo au crescut mersul fără durere cu aproximativ 34 de metri, o creștere semnificativă în comparație cu placebo. [111]

Mulți alți agenți au fost încercați în tratamentul claudicației simptomatice. Acestea includ terapia de substituție cu estrogen, terapia de chelare cu acid etilendiamin tetraacetic intravenos (EDTA) și suplimentarea cu vitamina E. Niciunul nu s-a dovedit a avea beneficii semnificative și nici unul nu este recomandat de ghidurile actuale de terapie.

Exercita

Multe studii prospective au demonstrat că exercițiile fizice supravegheate sunt o metodă eficientă de tratare a pacienților cu claudicație. [112] Amploarea efectului unui program de exerciții supravegheat o depășește pe cea atinsă cu oricare dintre

TABLE 27-2 Effect of Supervised Exercise from a Meta-analysis of 21 Studies

COMPONENTS OF EXERCISE PROGRAMS	NO. OF STUDIES	CHANGE IN THE DISTANCE TO ONSET OF PAIN, m	*P*	CHANGE IN THE DISTANCE TO MAXIMAL PAIN, m	*P*
Exercise Duration					
<30 min/session	8	143.1 i 162.8	.039	143.6 i 418.9	.007
>30 min/session	6	314.2 i 172.4		652.6 i 363.9	
Exercise Frequency					
<3 sessions/wk	7	177.8 i 129.6	.048	249.0 i 349.5	.045
>3 sessions/wk	11	270.7 i 221.4		541.5 i 253.2	
Length of Program					
<26 wk	10	131.9 i 158.6	.008	275.1 i 228.3	.009
>26 wk	11	345.6 i 161.7		518.5 i 409.2	
Claudication Pain End Point Used During Training Sessions					
Onset of pain	15	104.7 i 91.2	.007	195.5 i 78.3	.005
Near-maximal pain	6	350.2 i 246.2		606.8 i 426.6	
Mode of Exercise					
Walking	6	294.3 i 289.7	.042	511.9 i 483.2	.023
Combination of exercises	15	152.1 i 158.4		286.9 i 127.4	
Level of Supervision					
Supervised	11	238.3 i 120.5	.476	448.6 i 291.7	.518
Combination of home and supervised	8	208.4 i 198.4		339.8 i 471.9	

Values for each componant are adjusted means ±standard deviations (SDs) of the change in the distances to onset and to maximal claudication pain after the other five exercise program components were controlled for.

Data from Gardner AW, Poehlman ET: Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain, A meta-analysis, *JAMA* 274:975-980, 1995.

agenți farmacologici disponibili. O meta-analiză a 21 de studii de Gardner și Poehlman, [113] care au inclus atât studii randomizate, cât și nerandomizate, au arătat că timpul de mers fără durere s-a îmbunătățit cu o medie de 180% și timpul maxim de mers cu 120% la pacienții cu claudicație care au urmat antrenamentul de exerciții supravegheat (Tabelul 27-2). Mai mult, o meta-analiză din Cochrane Collaboration, care a inclus doar studii randomizate, controlate, a arătat că exercițiile fizice au îmbunătățit capacitatea maximă de mers cu o medie de 150% (interval de la 74% la 230%). [114] Cel mai recent studiu randomizat, controlat de exerciții în PAD a fost studiul Claudication: Exercise Versus Endo luminal Revascularization (CLEVER). [115] Anchetatorii au randomizat 111 pacienți cu boală aorto-iliaca la terapie medicală, terapie medicală plus exerciții supravegheate sau terapie medicală plus revascularizare endovasculară. Pacienții din grupul de terapie medicală plus terapie cu exerciții supravegheate au putut să-și mărească timpul maxim de mers cu 5,8 ± 4,9 minute, comparativ cu 1,2 ± 2,6 minute pentru cei din grupul de terapie medicală singur. Este interesant de remarcat faptul că creșterea timpului de mers de vârf a fost intermediară în grupul de revascularizare, dar calitatea vieții, măsurată de Chestionarul arterelor periferice, sa îmbunătățit cel mai mult în grupul de revascularizare.

Există mai multe mecanisme prin care antrenamentul fizic poate îmbunătăți claudicația, deși datele disponibile nu sunt suficiente pentru a face concluzii ferme cu privire la importanța lor relativă. Aceste mecanisme includ îmbunătățirea funcției endoteliale prin creșterea sintetazei de oxid nitric și a prostaciclinei; reducerea inflamației locale; toleranță crescută la durere la efort; inducerea angiogenezei vasculare; metabolismul muscular îmbunătățit prin efecte favorabile asupra metabolismului carnitinei musculare; și reduceri ale vâscozității sângelui și ale agregării globulelor roșii. [116]

Deși mai puțin bine studiat, exercițiul poate îmbunătăți, de asemenea, supraviețuirea în PAD. Această idee a fost abordată într-un studiu prospectiv, observațional, pe 225 de bărbați cu PAD, la care activitatea fizică a fost măsurată cu un accelerometru vertical. Pacienții au fost urmăriți pentru o durată medie de 57 de luni, timp în care 33% dintre pacienți au murit. Indivizii din cea mai înaltă cuartilă de activitate măsurată cu accelerometru au avut o mortalitate semnificativ mai mică decât cei din cea mai mică cuartilă (HR 0,29, 95% CI 0,10-0,83). [117]

Orientările actuale PAD precizează că un program de antrenament cu exerciții supravegheate este recomandat ca modalitate inițială de tratament pentru pacienții cu claudicație (clasa I, nivel de evidență A) și că antrenamentul cu exerciții supravegheate trebuie efectuat timp de minim 30 până la 45 de minute, în ședințe efectuate de cel puțin trei ori pe săptămână timp de minim 12 săptămâni (clasa I, nivel de evidență A). [24, 35]

Programele de exerciții au câteva limitări importante. În primul rând, pacienții trebuie să fie motivați, ceea ce este adesea dificil atunci când experimentează dureri legate de claudicație ori de câte ori merg. În al doilea rând, cele mai bune rezultate apar atunci când pacienții se înscriu într-un program supravegheat ca și în cazul reabilitării cardiace, asigurând complianța. Din păcate, există adesea o lipsă de rambursare financiară pentru programele supravegheate, iar pacienții instruiți de furnizorii de servicii medicale să facă exerciții pe cont propriu nu obțin aceeași îmbunătățire ca și cei din programele structurate. [118]

REEVASCULARIZAREA

Mulți pacienți nu se confruntă cu o îmbunătățire optimă a simptomelor legate de PAD doar prin terapia medicală sau modificarea factorilor de risc. Există două strategii generale de revascularizare: intervenții endovasculare și tehnici chirurgicale deschise . Ca și în circulația coronariană, succesul de

revascularizarea extremităților inferioare depinde de multe variabile, inclusiv localizarea leziunii, lungimea leziunii și natura scurgerii distale. Diabetul modifică distribuția aterosclerozei la nivelul extremităților inferioare, astfel încât acești pacienți tind să aibă o boală arterială ocluzivă severă sub genunchi în vasele de scurgere. Pe măsură ce scurgerea distală scade, rezultatele intervențiilor endovasculare se înrăutățesc și nevoia de intervenție chirurgicală crește.

Management endovascular

În general, revascularizarea endovasculară este mai adecvată la pacienții cu boală relativ focală în arterele de deasupra genunchiului. [119] Cu toate acestea, ratele de succes pe termen scurt pentru deschiderea vaselor lungi complet ocluse și a arterelor sub genunchi se îmbunătățesc. [120] Până în prezent, cele mai bune rezultate au fost observate în vasele aortoiliace, în care s-au demonstrat rate de permeabilitate pe 1 an de 80% până la 90%. [36, 121, 122] Intervențiile femurale au rate de permeabilitate pe 1 an care variază foarte mult, de la aproximativ 30% la 80%, diabetul afectând negativ ratele de succes pe termen lung. [123–125] Cu toate acestea, la pacienții diabetici cu scurgere rezonabilă, ratele de permeabilitate sunt similare cu cele la nondiabetici. [126]

Management chirurgical

În diabet, revascularizarea chirurgicală deschisă tinde să aibă o durabilitate mai mare decât procedurile endovasculare. Bypass-ul către vasele tibiale sau pedale cu venă autogenă este cea mai previzibilă metodă de îmbunătățire a fluxului sanguin către membrul amenințat. Bypass-ul chirurgical cu vena safenă mare este procedura de elecție pentru pacienții cu diabet zaharat și boli tibiale; cu toate acestea, acest lucru vine cu prețul creșterii morbidității și mortalității cardiovasculare periprocedurale. [6] Operația specifică trebuie să țină cont de localizarea anatomică a leziunilor arteriale și de prezența unor afecțiuni comorbide. Procedura chirurgicală este planificată după identificarea obstrucției arteriale prin imagistică, asigurându-se că există suficient flux arterial către și ieșire din grefă pentru a menține permeabilitatea.

Revascularizarea este terapia definitivă pentru managementul pacienților cu ischemie cronică a membrelor, cu scopul de a vindeca ulcerul ischemic și de a preveni pierderea membrelor. Deși majoritatea membrelor pot fi revascularizate, lipsa vasului țintă, indisponibilitatea venei autogene sau gangrene ireversibile înseamnă că unele nu pot. La acești pacienți, amputarea este adesea o opțiune mai bună decât terapia medicală prelungită, dar eșuată.

ABORDAREA TRATAMENTULUI PACIENȚI DIABETICI CU PERIFERIC BOALA ARTERELOR

În general, abordarea tratamentului pacientului diabetic cu PAD este similară cu cea a altor pacienți cu PAD. O schemă a abordării generale este prezentată în Figura 27-7 .

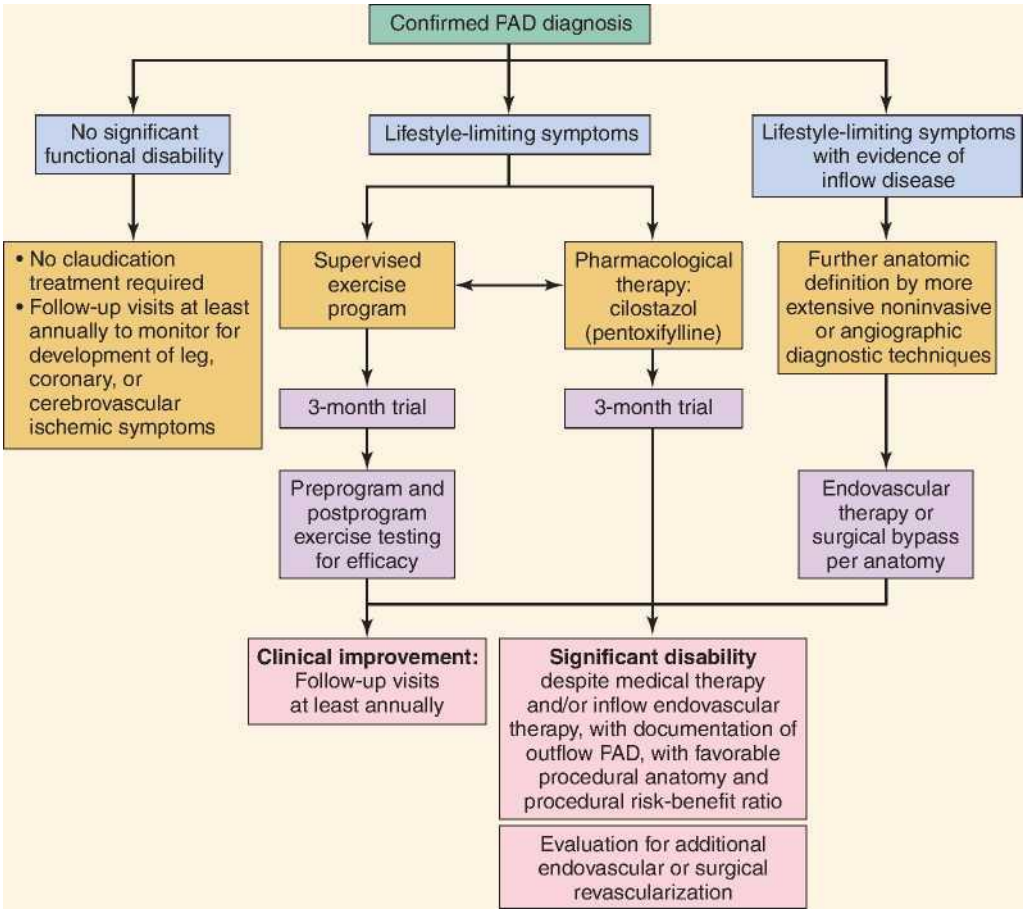

Confirmed PAD diagnosis
No significant functional disability
Lifestyle-limiting symptoms
Lifestyle-limiting symptoms with evidence of inflow disease
• No claudication treatment required
• Follow-up visits at least annually to monitor for development of leg, coronary, or cerebrovascular ischemic symptoms
Supervised exercise program
Pharmacological therapy: cilostazol (pentoxifylline)
Further anatomic definition by more extensive noninvasive or angiographic diagnostic techniques
3-month trial
3-month trial
Preprogram and postprogram exercise testing for efficacy
Endovascular therapy or surgical bypass per anatomy
Clinical improvement: Follow-up visits at least annually
Significant disability despite medical therapy and/or inflow endovascular therapy, with documentation of outflow PAD, with favorable procedural anatomy and procedural risk-benefit ratio
Evaluation for additional endovascular or surgical revascularization

FIGURE 27-7 Treatment algorithm for peripheral artery disease. *(Modified from multi-society guidelines, from Creager and Libby in Braunwald's Heart Disease, Figure 61-17, page 1352).*

VI

REZUMAT ȘI CONCLUZIE

PAD este o complicație cardiovasculară frecventă la pacienții cu diabet. Riscul de a dezvolta PAD este mai mare la pacienții cu diabet, iar boala este mai severă și progresează mai rapid decât la persoanele nediabetice. În plus, prezența PAD este un marker important și puternic al riscului cardiovascular global. Deoarece amenințarea majoră pentru pacienții cu diabet zaharat și PAD provine din evenimentele cardiovasculare (și nu evenimentele legate de membre), obiectivul terapeutic principal este modificarea factorilor de risc aterosclerotic. Managementul factorilor de risc include modificări ale stilului de viață, tratarea afecțiunilor asociate (renuntarea la tutun, hipertensiune arterială , dislipidemie, diabet în sine) și prevenirea evenimentelor ischemice cu terapia antiplachetă. Un program de exerciții fizice supravegheate , renunțarea la tutun și/sau cilostazolul sunt primii pași preferați în gestionarea BAP simptomatică. Revascularizarea joacă un rol important în gestionarea - pacienților pentru care modificarea factorilor de risc și terapia farmacologică s-au dovedit inadecvate.

Referințe

1. Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J, și colab.: Indicele presiunii gleznei/brațului la bărbații asimptomatici de vârstă mijlocie: un predictor independent al mortalității bolii coronariene la zece ani, *Angiology* 46:211 – 219, 1995.
2. Postiglione A, Cicerano U, Gallotta G, și colab.: Prevalența bolii arteriale periferice și a factorilor de risc corelați la subiecții instituționalizați vârstnici, *Gerontology* 38:330 – 337, 1992.
3. Criqui MH: Boala arterială periferică — aspecte epidemiologice, *Vasc Med* 6:3 – 7, 2001.
4. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR și colab.: Prevalența ridicată a bolii arteriale periferice și a comorbidității la 6880 de pacienți de îngrijire primară: studiu transversal, *Atherosclerosis* 172:95 – 105, 2004.
5. Selvin E, Erlinger TP: Prevalența și factorii de risc pentru boala arterială periferică în Statele Unite: rezultate din Sondajul National de Sănătate și Nutriție, 1999 – 2000, *Circulation* 110:738 – 743, 2004.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA și colab.: Consens inter-societat pentru managementul bolii arteriale periferice (TASC II), *EurJ Vasc Endovasc Surg* 33 (Suppl 1): S1 – S75, 2007.
7. Kannel WB, McGee DL: Actualizare privind unele caracteristici epidemiologice ale claudicației intermitente: studiul Framingham, *JAm Geriatr Soc* 33:13 – 18, 1985.
8. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA: Asociația rezistenței la insulină și a inflamației cu boala arterială periferică: Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției, 1999 până în 2004, *circulație* 118:33 – 41, 2008.
9. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB și colab.: Efectul diabetului de tip 2 și durata acestuia asupra riscului de boală arterială periferică în rândul bărbaților, *Am J Med* 116:236 – 240, 2004.
10. Adler AI, Stevens RJ, Neil A și colab.: UKPDS 59: hiperglicemie și alți factori de risc potențial modificabili pentru boala vasculară periferică în diabetul de tip 2, *Diabetes Care* 25:894 – 899, 2002.
11. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G și colab: Meta-analiză: hemoglobina glicozilata și boala cardiovasculară în diabetul zaharat, *Ann Intern Med* 141:421 – 431, 2004.
12. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ: Boala arterială periferică la pacienții diabetici și nondiabetici: o comparație a severității și a rezultatului, *Diabetes Care* 24:1433 – 1437, 2001.
13. Faglia E, Favales F, Quarantiello A, și colab.: Evaluarea angiografică a bolii ocluzive arteriale periferice și rolul său ca determinant prognostic pentru amputația majoră la subiecții diabetici cu ulcere ale piciorului, *Diabetes Care* 21:625 – 630, 1998.
14. Bild DE, Selby JV, Sinnock P, et al: Amputația extremităților inferioare la persoanele cu diabet. Epidemiologie și prevenire, *Diabetes Care* 12:24 – 31, 1989.
15. Holzer SE, Camerota A, Martens L, et al: Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabet, *Clin Ther* 20:169 – 181, 1998.
16. Gonzalez ER, Oley MA: Managementul ulcerelor diabetice ale extremităților inferioare, *Manag Care Interface* 13:80 – 87, 2000.
17. Marso SP, Hiatt WR: Boala arterială periferică la pacienții cu diabet, *J Am Coll Cardiol* 47:921 – 929, 2006.
18. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, et al: Factori de risc pentru progresia bolii arteriale periferice în vasele mari și mici, *Circulation* 113:2623 – 2629, 2006.
19. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, et al: Examenul clinic prezice boala arterială periferică a extremităților inferioare? *JAMA* 295:536 – 546, 2006.
20. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR și colab.: Sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă a evaluării clinice tradiționale a bolii arteriale periferice: rezultate din testarea neinvazivă într-o populație definită, *Circulation* 71:516 – 522, 1985.
21. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al: Standarde recomandate pentru rapoartele care se ocupă de ischemia extremităților inferioare: versiunea revizuită, *J Vasc Surg* 26:517 – 538, 1997.
22. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al: Măsurarea și interpretarea indexului gleznă-brahial: o declarație științifică de la American Heart Association, *Circulation* 126:2890 - 2909, 2012.
23. Hiatt WR: Tratamentul medical al bolii arteriale periferice și al claudicației, *N Engl J Med* 344:1608 – 1621, 2001.
24. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al: 2011 ACCF/AHA axat actualizare a ghidului pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (actualizarea ghidului din 2005): un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol* 58:2040205 , 2005:.
25. McDermott MM, Guralnik JM, Ferrucci L și colab.: Activitatea fizică, exercițiul de mers pe jos și caracteristicile mușchilor scheletici ale gambei la pacienții cu boală arterială periferică, *J Vasc Surg* 46:87 – 93, 2007.
26. Premalatha G, Ravikumar R, Sanjay R și colab.: Comparația cu ultrasunete duplex color și măsurători ale indicelui de presiune gleznă-brahială în boala vasculară periferică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu infecții ale piciorului, *J Assoc Physicians India* 50:1240 – 1244, 2002.
27. Alnaeb ME, Crabtree VP, Boutin A și colab.: Evaluarea prospectivă a bolii arteriale periferice ale extremităților inferioare la pacienții diabetici folosind un nou dispozitiv optic automat, *Angiology* 58:579 – 585, 2007.
28. Clairotte C, Retout S, Potier L, et al: Măsurarea automată a indicelui presiunii glezne-brahial de către personalul clinic pentru diagnosticul bolii arteriale periferice la pacienții nondiabetici și diabetici, *Dia betes Care* 32:1231 – 1236, 2009.
29. Boala arterială periferică la persoanele cu diabet, *Diabetes Care* 26:3333 – 3341, 2003.
30. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care, *JAMA* 286:1317 – 1324, 2001.
31. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA: Prevenirea secundară și mortalitatea în boala arterială periferică: Studiul național de examinare a sănătății și nutriției, 1999 până în 2004, *circulație* 124:17 – 23, 2011.
32. Mohler ER 3rd: Peripheral arterial disease: identification and implications, *Arch Intern Med* 163:2306 – 2314, 2003.
33. Amputații legate de diabet ale extremităților inferioare în populația Medicare - Minnesota, 1993 – 1995, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47:649 – 652, 1998.
34. Al treilea raport al Grupului de experți al Programului național de educație pentru colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului în sânge la adulți (Comisul de tratament pentru adulți III) raport final, *circulație* 106:3143 – 3421, 2002.
35. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al: ACC/AHA 2005 ghiduri de practică pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică (extremitate inferioară, renală, mezenterică și aortă abdominală): un raport de colaborare de la asociația americană pentru chirurgie vasculară/societatea pentru chirurgie vasculară, societatea pentru angiografie și intervenții cardiovasculare, societatea de intervenție și radiologie vasculară, societatea de medicină și intervenție vasculară. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (comitet de redactare pentru a dezvolta linii directoare pentru managementul pacienților cu boală arterială periferică): Aprobat de Asociația Americană de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară; Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui; Societatea pentru Nursing Vascular; Consensul Transatlantic Inter-Societate; and Vascular Disease Foundation, *Circulation* 113:e463 – e654, 2006.
36. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Consensul inter-societate pentru managementul bolii arteriale periferice (TASC II), *J Vasc Surg* 45 (Suppl S): S5 – S67, 2007.
37. Feringa HH, van Waning VH, Bax JJ și colab.: Medicația cardioprotectoare este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită la pacienții cu boală arterială periferică, *JAm Coll Cardiol* 47:1182 – 1187, 2006.
38. Barndt R Jr, Blankenhorn DH, Crawford DW, Brooks SH: Regresia și progresia aterosclerozei orale femele precoce la pacienții hiperlipoproteinemici tratați, *Ann Intern Med* 86:139 – 146, 1977.
39. Duffield RG, Lewis B, Miller NE și colab.: Tratamentul hiperlipidemiei întârzie progresia aterosclerozei femurale simptomatice. Un studiu randomizat controlat, *Lancet* 2:639 – 642, 1983.
40. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW și colab.: Efectele terapiei colestipol-niacină asupra aterosclerozei femurale umane, *Circulation* 83:438 – 447, 1991.
41. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, et al: Modificarea eficientă a lipidelor prin bypass ileal parțial a redus mortalitatea și morbiditatea bolii coronariene pe termen lung: raport de urmărire la cinci ani de la POSCH. Programul de control chirurgical al hiperlipidemiilor, *Arch Intern Med* 158:1253 – 1261, 1998.
42. Studiu de protecție a inimii MRC/BHF privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 20.536 de persoane cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 360:7 – 22, 2002.
43. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyoralai K și colab.: Efectul simvastatinului asupra semnelor și simptomelor ischemice în studiul de supraviețuire a simvastatinului scandinav (4 s), *Am J Cardiol* 81:333 – 335, 1998.
44. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, et al: Utilizarea statinelor și funcționarea picioarelor la pacienții cu și fără boală arterială periferică a extremităților inferioare, *Circulation* 107:757 – 761, 2003.
45. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C: Efectul simvastatinei versus placebo asupra timpului de exercițiu pe banda de alergare până la debutul claudicației intermitente la pacienții în vârstă cu boală arterială periferică la șase luni și la un an după tratament, *Am J Cardiol* 92:711 – 712, 2003.
46. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al: Efectele simvastatinului asupra performanței de mers și simptomele claudicației intermitente la pacienții hipercolesterolemici cu boală vasculară periferică, *Am J Med* 114:359 – 364, 2003.
47. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA: Reducerea colesterolului cu atorvastatina îmbunătățește distanța de mers pe jos la pacienții cu boală arterială periferică, *Circulation* 108:1481 – 1486, 2003.
48. Giri J, McDermott MM, Greenland P, și colab: Utilizarea statinelor și declinul funcțional la pacienții cu și fără boală arterială periferică, *JAm Coll Cardiol* 47:998 – 1004, 2006.
49. Rajamani K, Colman PG, Li LP și colab.: Efectul fenofibratului asupra evenimentelor de amputație la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 (studiu de teren): o analiză prespecificată a unui studiu controlat randomizat, *Lancet* 373:1780 – 1788, 2009.
50. Jonason T, Bergstrom R: Renunțarea la fumat la pacienții cu claudicație intermitentă. Efecte asupra riscului de complicații vasculare periferice, infarct miocardic și mortalitate, *Acta Med Scand* 221:253 – 260, 1987.
51. Quick CR, Cotton LT: Efectul măsurat al renunțării la fumat asupra claudicației intermitente, *BrJ Surg* 69(Suppl):S24 – S26, 1982.
52. Hobbs SD, Wilmink AB, Adam DJ, Bradbury AW: Evaluarea statutului de fumat la pacienții cu boală arterială periferică, *J Vasc Surg* 41:451 – 456, 2005.
53. Hobbs SD, Bradbury AW: Strategii de renunțare la fumat la pacienții cu boală arterială periferică: o abordare bazată pe dovezi, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26:341 – 347, 2003.
54. Law M, Tang JL: O analiză a eficacității intervențiilor menite să ajute oamenii să renunțe la fumat, *Arch Intern Med* 155:1933 – 1941, 1995.
55. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA și colab.: Efectele unei intervenții de renunțare la fumat asupra mortalității la 14,5 ani: un studiu clinic randomizat, *Ann Intern Med* 142:233 – 239, 2005.
56. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, et al: Eficacitatea unui program de renunțare la fumat pentru pacienții cu boală arterială periferică: un studiu controlat randomizat, *J Am Coll Cardiol* 56:2105 – 2112, 2010.
57. Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Harris KJ: Farmacoterapia renunțării la fumat, *Arch Fam Med* 9:270 – 281, 2000.
58. Dalsgareth OJ, Hansen NC, Soes-Petersen U, și colab.: Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 6 luni de comprimate cu eliberare susținută de clorhidrat de bupropion ca ajutor pentru renunțarea la fumat la angajații spitalului, *Nicotine Tob Res* 6:55 – 61.
59. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, și colab.: Varenicline, un agonist parțial al receptorului de acetilcolină nicotinic alfa4beta2, față de bupropională cu eliberare susținută și placebo pentru renunțarea la fumat: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 296:47 – 55, 2006.
60. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA și colab.: Eficacitatea vareniclinei, un agonist parțial al receptorului de acetilcolină nicotinic alfa4beta2, față de placebo sau bupropională cu eliberare susținută pentru renunțarea la fumat: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 296:56 – 63, 22.
61. Fiore MC, Jaen CR: Un plan clinic pentru a accelera eliminarea consumului de tutun, *JAMA* 299:2083 – 2085, 2008.
62. Conen D, Everett BM, Kurth T și colab.: Fumatul, statutul de fumat și riscul de boală arterială periferică simptomatică la femei: un studiu de cohortă, *Ann Intern Med* 154:719 – 726, 2011.
63. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR și colab.: Al șaptelea raport al comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7, *JAMA* 289:2560 – 2572, 2003.
64. Studiul tratamentului hipertensiunii ușoare. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, al unui regim nutrițional-igienic împreună cu diferite monoterapii medicamentoase. Grupul de cercetare Tratamentul hipertensiunii ușoare, *Arch Intern Med* 151:1413 – 1423, 1991.
65. Novo S, Abrignani MG, Pavone G, et al: Efectele captoprilului și ticlopidinei, singure sau în combinație, la pacienții hipertensivi cu claudicație intermitentă, *Int Angiol* 15:169 – 174, 1996.
66. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, și colab.: Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipin and their combination, *BMJ* 303:1100 – 1104, 1991.

67. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA și colab.: Comparație controlată cu placebo a captoprilului, atenololului, labetalolului și pindololului în hipertensiunea complicată de claudicație intermitentă, *Lancet* 2:650 – 653, 1987.
68. Sonecha TN, Nicolaides AN, Kyprianou P, et al: Efectul enalaprilului asupra fluxului sanguin al mușchilor picioarelor la pacienții cu claudicație, *Int Angiol* 9:22 – 24, 1990.
69. Ahimastos AA, Lawler A, Reid CM, et al: Comunicare scurtă: ramipril îmbunătățește semnificativ capacitatea de mers la pacienții cu boală arterială periferică: un studiu randomizat, *Ann Intern Med* 144:660 – 664, 2006.
69a. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial - hypertensive: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 34:2159 – 2013.
69b. James PA, Oparil S, Carter BL, et al: 2014 ghid bazat pe dovezi pentru managementul hipertensiunii arteriale la adulți: raport de la membrii panelului numiți la al optulea comitet național mixt (JNC 8), *JAMA* 311:507 – 520, 2014.
70. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, et al: Controlul intensiv al tensiunii arteriale reduce riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală arterială periferică și diabet de tip 2, *Circulation* 107:753 – 756, 2003.
71. Yusuf S, Sleight P, Pogue J și colab.: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii rezultatelor cardiace, *N Engl J Med* 342:145 – 153, 2000.
72. Fox KM: Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienților cu boală coronariană stabilă: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (studiul EUROPA), *Lancet* 362:782 – 788, 2003.
73. Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N, Khan BV: Irbesartan, un inhibitor al receptorului de angiotensină de tip 1, reglează markerii inflamației la pacienții cu ateroscleroză prematură, *JAm Coll Cardiol* 37:440 – 444, 2001.
74. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (life): a randomized trial against atenolol, *Lancet* 359:995 – 1003, 2002.
75. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB și colab.: Efectele candesartanului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: programul de farmec general, *Lancet* 362:759 – 766, 2003.
76. Kjeldsen SE, Stålhammar J, Hasvold P, și colab: Efectele losartanului vs candesartan în reducerea evenimentelor cardiovasculare în tratamentul primar al hipertensiunii arteriale, *J Hum Hypertens* 24:263 – 273, 2010.
77. Radack K, Deck C: Terapia cu blocante beta-adrenergice nu agravează claudicația intermitentă la subiecții cu boală arterială periferică. O meta-analiză a studiilor randomizate controlate, *Arch Intern Med* 151:1769 – 1776, 1991.
78. Olin JW: Hypertension and peripheral arterial disease, *Vasc Med* 10:241 – 246, 2005.
79. Efectul managementului intensiv al diabetului asupra evenimentelor macrovasculare și a factorilor de risc în studiul privind controlul diabetului și complicațiile, *Am J Cardiol* 75:894 – 903, 1995.
80. Hadden DR, Patterson CC, Atkinson AB și colab.: Boală macrovasculară și hiperglicemie: analiză de supraviețuire la 10 ani în diabetul zaharat de tip 2: Studiul dietei Belfast, *Diabet Med* 14:663 – 672, 1997.
81. Efectul tratamentului intensiv al diabetului zaharat asupra dezvoltării și progresiei complicațiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulino-dependent. Grupul de cercetare pentru controlul diabetului și a complicațiilor, *N Engl J Med* 329:977 – 986, 1993.
82. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabet: o abordare centrată pe pacient: declarația de poziție a Asociației Americane de Diabet (ADA) și a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD), *Diabetes Care* 35:1364 – 1379, 2012.
83. Standarde de îngrijire medicală pentru pacienții cu diabet zaharat, *Diabetes Care* 26 (Suppl 1): S33 – S50, 2003.
84. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP și colab.: Efectele scăderii intensive a glucozei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 358:2545 – 2559, 2008.
85. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Control intensiv al glicemiei și rezultate vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 358:2560 – 2572, 2008.
86. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 360:129 – 139, 2009.
87. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA și colab.: Fumatul, lipidele, intoleranța la glucoză și tensiunea arterială ca factori de risc pentru ateroscleroza periferică în comparație cu boala cardiacă ischemică în Edinburgh Artery Study, *Am J Epidemiol* 135:331 – 340, 1992.
88. Smith GD, Shipley MJ, Rose G: claudicație intermitentă, factori de risc pentru boli de inimă și mortalitate. Studiul Whitehall, *Circulation* 82:1925 – 1931, 1990.
89. Criqui MH, Browner D, Fronek A și colab.: Boala arterială periferică în vasele mari este epidemiologic diferită de boala vaselor mici. O analiză a factorilor de risc, *Am J Epidemiol* 129:1110 – 1119, 1989.
90. Medalie JH, Papier CM, Goldbourt U, Herman JB: Factori majori în dezvoltarea diabetului zaharat la 10.000 de bărbați, *Arch Intern Med* 135:811 – 817, 1975.
91. McDermott MM, Criqui MH, Ferrucci L, și colab.: Obezitate, modificarea greutății și declinul funcțional în boala arterială periferică, *J Vasc Surg* 43:1198 – 1204, 2006.
92. Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiplachetare pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat, *BMJ* 324:71 – 86, 2002.
93. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR: Aspirina pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală arterială periferică: o meta-analiză a studiilor randomizate, *JAMA* 301:1909 – 1919, 2009.
94. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC și colab.: Aspirina pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare într-o populație generală examinată pentru un indice gleznă-brahial scăzut: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 303:841 – 848, 2010.
95. Belch J, MacCuish A, Campbell I și colab.: Studiul POPADAD (prevenirea progresiei bolilor arteriale și diabetului): studiu controlat cu placebo, randomizat factorial, al aspirinei și antioxidanților la pacienții cu diabet și boală arterială periferică asimptomatică, *BMJ* 337: a1840, 2008.
96. Un studiu randomizat, orb, al clopidogrelului versus aspirină la pacienții cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE). Comitetul Director CAPRIE, *Lancet* 348:1329 – 1339, 1996.
97. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, și colab.: Clopidogrel și aspirina versus aspirina singură pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice, *N Engl J Med* 354:1706 – 1717, 2006.
98. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG și colab.: Pacienții cu boală arterială periferică în studiul charisma, *Eur Heart J* 30:192 – 201, 2009.
99. Anand S, Yusuf S, Xie C și colab.: Terapia anticoagulantă orală și antiplachetă și boala arterială periferică, *N Engl J Med* 357:217 – 227, 2007.
100. Hood SC, Moher D, Barber GG: Management of intermittent claudication with pentoxifilline: meta-analysis of randomized controlled trials, *CMAJ* 155:1053 – 1059, 1996.
101. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, et al: Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease, *Circulation* 81:602 – 609, 1990.
102. Reilly MP, Mohler ER 3rd: Cilostazol: treatment of intermitent claudication, *Ann Pharmacother* 35:48 – 56, 2001.
103. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr.: Cilostazolul are efecte benefice în tratamentul claudicației intermitente: rezultate dintr-un studiu multicentric, randomizat, prospectiv, dublu-orb, *Circulation* 98:678 – 686, 1998.
104. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, și colab.: Efectul cilostazolului asupra distanțelor de mers pe jos la pacienții cu claudicație intermitentă cauzată de boală vasculară periferică, *J Vasc Surg* 27:267 – 274, 1998, discuția 274 – 265.
105. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS și colab.: Un nou tratament farmacologic pentru claudicația intermitentă: rezultatele unui studiu randomizat, multicentric, *Arch Intern Med* 159:2041 – 2050, 1999.
106. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P: Meta-analiză a rezultatelor din opt studii randomizate, controlate cu placebo privind efectul cilostazolului asupra pacienților cu claudicație intermitentă, *Am J Cardiol* 90:1314 – 1319, 2002.
107. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR și colab.: O comparație între cilostazol și pentoxifilină pentru tratarea claudicației intermitente, *Am J Med* 109:523 – 530, 2000.
108. Dobesh PP, Stacy ZA, Persson EL: Terapia farmacologică pentru claudicația intermitentă, *Coterapie farmaceutică* 29:526 – 553, 2009.
109. Girolami B, Bernardi E, Prins MH și colab.: Tratamentul claudicației intermitente cu antrenament fizic, renunțare la fumat, pentoxifilină sau nafronil: o meta-analiză, *Arch Intern Med* 159:337 – 345, 1999.
110. Leizorovicz A, Becker F: Bublomedil oral în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală obstructivă arterială periferică: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de 4 ani, *Circulation* 117:816 – 822, 2008.
111. Pittler MH, Ernst E: Extract de Ginkgo biloba pentru tratamentul claudicației intermitente: o meta-analiză a studiilor randomizate, *Am J Med* 108:276 – 281, 2000.
112. Regensteiner JG, Gardner A, Hiatt WR: Testare la efort și reabilitare la efort pentru pacienții cu boală arterială periferică: starea în 1997, *Vasc Med* 2:147 – 155, 1997.
113. Gardner AW, Poehlman ET: Programe de reabilitare la exerciții fizice pentru tratamentul durerii de claudicație. O meta-analiză, *JAMA* 274:975 – 980, 1995.
114. Watson L, Ellis B, Leng GC: Exerciții pentru claudicație intermitentă, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, CD000990.
115. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG și colab.: Exercițiu supravegheat versus stentarea primară pentru claudicație rezultată din boala arterei periferice aortoiliace: rezultate de șase luni din studiul Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization (CLEVER), *Circulation* 125:130 – 20139.
116. Hamburg NM, Balady GJ: Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits, *Circulation* 123:87 – 97, 2011.
117. Garg PK, Tian L, Criqui MH, et al: Activitatea fizică în timpul vieții de zi cu zi și mortalitatea la pacienții cu boală arterială periferică, *Circulation* 114:242 – 248, 2006.
118. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH: Terapia de exerciții supravegheată versus terapia de exerciții nesupravegheată pentru claudicația intermitentă, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, CD005263.
119. White CJ, Gray WA: Terapii endovasculare pentru boala arterială periferică: o revizuire bazată pe dovezi, *Circulation* 116:2203 – 2215, 2007.
120. Mahmud E, Cavendish JJ, Salami A: Tratamentul actual al bolii arteriale periferice: rolul terapiilor intervenționale percutanate, *J Am Coll Cardiol* 50:473 – 490, 2007.
121. Sullivan TM, Childs MB, Bacharach JM, et al: Percutaneous transluminal angioplasty and primary stenting of the iliac arteries in 288 patients, *J Vasc Surg* 25:829 – 838, 1997, discuția 838 – 829.
122. Dormandy JA, Rutherford RB: Managementul bolii arteriale periferice (PAD). Grupul de lucru TASC. Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC), *J Vasc Surg* 31:S1 – S296, 2000.
123. Capek P, McLean GK, Berkowitz HD: Angioplastie femoropoliteală. Factori care influențează succesul pe termen lung, *Circulation* 83:I70 – I80, 1991.
124. Johnston KW, Rae M, Hogg-Johnston SA și colab.: Rezultatele pe 5 ani ale unui studiu prospectiv al angioplastiei transluminale percutanate, *Ann Surg* 206:403 – 413, 1987.
125. Zeller T: Starea actuală a tratamentului endovascular al bolii arterelor femoro-poplitee, *Vasc Med* 12:223 – 234, 2007.
126. Stokes KR, Strunk HM, Campbell DR și colab.: Five-year results of iliac and femoropopliteal angioplasty in diabetic patients, *Radiology* 174:977 – 982, 1990.
127. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I și colab.: Indexul gleznei-brahial combinat cu scorul de risc Framingham pentru a prezice evenimentele cardiovasculare și mortalitatea: o meta-analiză, *JAMA* 300:197 – 208, 2008.

28 Boli cerebrale la pacienții cu diabet

Frank Joachim Erbguth

EPIDEMIOLOGIA AVC IN DIABET, 341
Epidemiologia accidentului vascular cerebral: observații generale și timp Tendințe, 341
Diabetul și alți factori de risc pentru accident vascular cerebral, 342
Riscul de accident vascular cerebral în configurațiile de risc metabolic asociat cu prediabet și diabet (rezistență la insulină, sindrom metabolic, adipozitate), 343
PATOFIZIOLOGIE ȘI SUBTIPURI DE AVC ISCHEMIC ÎN DIABET, 345
PREVENIREA PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ A AVC ÎN DIABET, 346
Controlul glucozei, 346
Managementul riscului vascular asociat diabetului Factori, 346
Anticoagularea orală în fibrilația atrială la pacienții cu diabet zaharat, 348
Intervenții în artera carotidă în diabet: carotidă Endarterectomia și carotida Stentarea arterei, 349
Revascularizarea mecanică a stenozei arteriale intracraniene severe, 350
HIPOGLICEMIE ȘI AVC, 351
DIABET ȘI AVC ACUT — HIPERGLICEMIE POST AVC, 351
Epidemiologia și definiția Hiperglicemie post-accident vascular cerebral, 351
Cauzele post-accident vascular cerebral Hiperglicemie, 351
Neurotoxicitate în post-accident vascular cerebral Hiperglicemie, 352
Hiperglicemia post-accident vascular cerebral ca un predictor global de rezultat negativ, 352
Influența diabetului zaharat asupra acută Tratamente pentru accident vascular cerebral, 352
Tratament de scădere a glicemiei de Hiperglicemie post-accident vascular cerebral, 353
DIABETUL CA RISC VASCULAR FACTOR PENTRU COGNITIV DETERMINAȚIE ȘI DEMEnță, 355
Definiție și epidemiologie, 355
studii clinice, 355
Studii de imagistică cerebrală, 356
Studii de autopsie, 356
Prevenirea și Tratamentul Demența legată de diabet, 357
Rolul hipoglicemiei pe Deficiență cognitivă și Demență, 357
Vascular și degenerativ Mecanisme legate de diabet Demență, 358
REZUMAT, 358
REFERINȚE, 359

Accidentul vascular cerebral – în special subtipul ischemic – este una dintre manifestările vasculare majore ale diabetului, împreună cu boala coronariană (CHD), boala ocluzivă arterială periferică și retinopatia diabetică. Relația dintre hiperglicemie și accident vascular cerebral este bidirecțională: pe de o parte, pacienții diabetici prezintă un risc mai mult de două ori de accident vascular cerebral ischemic în comparație cu pacienții fără diabet (vezi discuția ulterioară despre epidemiologia accidentului vascular cerebral la diabet), chiar și după corecția statistică pentru alți factori de risc vascular. Pe de altă parte, accidentul vascular cerebral acut poate genera tulburări acute ale metabolismului glucozei cu hiperglicemie post-accident vascular cerebral (PSH) (a se vedea discuția ulterioară despre PSH), care este asociată cu un risc aproximativ dublu de rezultat negativ . Tratamentul hiperglicemiei la pacienții cu diabet zaharat combinat cu managementul factorilor de risc vascular multipli poate scădea substanțial rata accidentului vascular cerebral atât în prevenția primară, cât și în cea secundară. Cu toate acestea, leziunile creierului asociate cu diabetul sunt nu numai limitate la leziuni neuronale cauzate de accidente vasculare cerebrale, ci implică și leziuni cronice și insidioase ale creierului, care au ca rezultat declin cognitiv și demență. Demența la pacienții cu diabet nu rezultă numai din leziuni neuronale mediate de vasculare care se manifestă sub formă de demență vasculară (VD), ci este cauzată și de o îmbunătățire a modificărilor neurodegenerative ale creierului care se manifestă ca boala Alzheimer (AD). În plus, între diabet și demență sunt probabile relații bidirecționale: pe de o parte, persoanele cu diabet au un risc dublu de a dezvolta demență prin mecanisme care nu sunt încă pe deplin înțelese; iar pe
pe de altă parte, manifestările cognitive și comportamentale ale demenței, cum ar fi lipsa exercițiului fizic și interferența cu complianța terapeutică, pot duce la tulburări ale metabolismului glucozei, ducând la labilitatea controlului glucozei, inclusiv o frecvență crescută a episoadelor de hipoglicemie severă.

EPIDEMIOLOGIA AVC-ului ÎN DIABET

Epidemiologia accidentului vascular cerebral: observații generale și tendințe de timp

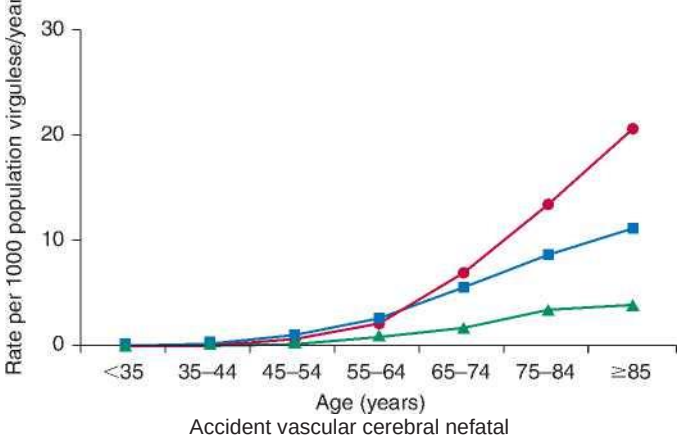
Accidentul vascular cerebral este a doua cea mai frecventă cauză de deces la nivel mondial și a doua cauză de dizabilitate pe termen lung în țările industrializate. Incidența accidentului vascular cerebral este considerabilă în Statele Unite și în țările europene, subtipurile de accident vascular cerebral ischemic și atac ischemic tranzitoriu (AIT) fiind cele mai frecvente evenimente (80% până la 85%). Incidența accidentului vascular cerebral în studiile epidemiologice europene variază de la 114 cazuri/100.000 de persoane pe an în Franța pentru primul accident vascular cerebral până la 350 de cazuri/100.000 de persoane pe an în Germania pentru toate subtipurile de accident vascular cerebral. Estimările prevalenței accidentului vascular cerebral variază de la 1,5% în Italia și 3% în Regatul Unit și Statele Unite. [1]

Studiul epidemiologic Oxford Vascular [2] a analizat frecvența a trei tipuri de evenimente vasculare (coronariene acute, cerebrovasculare și periferice) la o populație de 91.106 locuitori din Oxfordshire, Regatul Unit, din 2002 până în 2005. Evenimentele cerebrale (618 accidente vasculare cerebrale și 300 AIT), cu o proporție de 45%, au fost mai frecvente decât coronariene.

evenimente vasculare, care au afectat 42% din cohortă (159 infarcte miocardice cu supradenivelare a segmentului ST (STEMI); 316 infarct miocardic fără supradenivelare ST; 218 evenimente anginoase instabile; 163 decese subite cardiace) și evenimente vasculare periferice, cu o incidență vasculară periferică, cu o incidență de 9% vasculară limbarică sau liembolic;453; evenimente ischemice; 92 evenimente ischemice critice ale membrelor). Șaizeci și două de decese au rămas neclasificabile. Incidența relativă a evenimentelor cerebrovasculare în comparație cu evenimentele coronariene a fost de 1,19 (interval de încredere 95% [IC] 1,06-1,33) în ansamblu și 1,40 (1,23-1,59) pentru evenimentele nonfatale. Ratele evenimentelor și incidenței au crescut abrupt odată cu vârsta în toate teritoriile arteriale, cu 735 (80%) evenimente vasculare cerebrale, 623 (73%) evenimente vasculare periferice (78%) la 12.886 (14%) persoane cu vârsta de 65 de ani sau mai mult; și 503 (54%), 402 (47%) și, respectiv, 105 (56%) la cei 5919 (6%) cu vârsta de 75 de ani sau mai mult (Fig. 28-1). Date similare au fost prezentate de anchetatorii francezi. [3]

O comparație a ratelor de incidență între diferite subtipuri de accident vascular cerebral arată aproximativ 80% până la 85% pentru accidentul vascular cerebral ischemic, 10% până la 15% pentru hemoragia intracerebrală și 5% pentru hemoragia subarahnoidiană. Nu este surprinzător faptul că toate studiile au demonstrat că incidența și prevalența accidentului vascular cerebral în general cresc cu vârsta. [1] Cu toate acestea, subtipul de accident vascular cerebral care implică hemoragia subarahnoidiană, din cauza cauzei sale distincte (anevrisme rupte), nu urmează acest model. Incidența accidentului vascular cerebral este mai mare la bărbați decât la femeile de aceeași vârstă, pe baza datelor ajustate în funcție de vârstă. Unele studii privind tendințele temporale ale epidemiologiei AVC au indicat că incidența și riscul personal individual au scăzut în ultimii 20 de ani. [1]

Ratele mortalității prin accident vascular cerebral au scăzut constant de-a lungul timpului, rapoarte recente indicând o reducere cu 29,2% a mortalității prin accident vascular cerebral între 1999 și 2008 în Statele Unite. Un registru german a constatat o scădere a ratei mortalității de la 52,4 decese pe populație de 100.000 în 2000 la 32,3 decese la 100.000 în 2008, atât la bărbați, cât și la femei ; o rată mai mare de declin a fost observată la femei. [1] O astfel de supraviețuire crescută a pacienților cu AVC poate fi legată de progresele în tratamentul preclinic și spitalicesc în accidentul vascular cerebral acut și în neuroreabilitare.



Evenimente vasculare periferice acute nonfatale

FIGURA 28-1 Ratele evenimentelor specifice vârstei pentru accidentul vascular cerebral nonfatal (linia roșie), infarctul miocardic nonfatal (linia albastră) și evenimentele vasculare periferice acute nonfatale (linia verde). *(Modificat din Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE și colab.: Studiu bazat pe populație al ratei evenimentelor, incidenței, fatalității și mortalității pentru toate evenimentele vasculare acute în toate teritoriile arteriale [Oxford Vascular Study],* Lancet *366:1773-1783, 2005.)*

VI

În Regatul Unit, o analiză a 32.151 de pacienți cu accident vascular cerebral în cadrul bazei de date de cercetare a practicii generale din Regatul Unit [4] a arătat că incidența accidentului vascular cerebral a scăzut semnificativ cu 30% de la 1,48/1000 ani-persoană în 1999 la 1,04/1000 ani-persoană în 2008. semnificativ cu 12,5%, de la 6,40/1000 în 1999 la 7,20/1000 în 2008. Modificările pozitive ale incidenței accidentului vascular cerebral au coincis cu o creștere marcată a prescripției de asistență primară a medicamentelor preventive primare și secundare cardiovasculare, cum ar fi hipolipemiante, antihipertensive și antihipertensive. În ciuda acestor constatări pozitive, studiul a demonstrat în mod clar o subutilizare a anticoagulării orale la pacienții cu fibrilație atrială (FA) cu risc crescut de accident vascular cerebral și o utilizare mai scăzută a tuturor tratamentelor preventive la femei în comparație cu bărbații.

Diabetul și alți factori de risc pentru accident vascular cerebral

Riscul de accident vascular cerebral asociat cu diabetul zaharat a fost evaluat predominant la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, deoarece accidentul vascular cerebral este mai frecvent la acea populație decât în grupa de vârstă tipică persoanelor cu diabet zaharat de tip 1. Studiile epidemiologice au identificat o creștere de două ori până la patru ori a riscului de accident vascular cerebral la persoanele cu diabet zaharat. [5] Încă din 1988, un studiu bazat pe populație a demonstrat diabetul zaharat (DM) ca factor de risc independent pentru accident vascular cerebral; în timpul unei urmăriri de 3778 de persoane cu vârsta cuprinsă între 50 și 79 de ani peste 12 ani, diabetul zaharat a fost asociat cu o creștere a riscului de 1,8 la bărbați (95% CI 1,0-3,2) și 2,2 la femei (95% CI 1,0-4,5). [6] Studiul de sănătate a asistentelor a observat 120.000 de femei timp de mai mult de 8 ani și a constatat o creștere neajustată de 5,4 ori a riscului de accident vascular cerebral care a fost asociat cu diabetul și, după corectarea altor variabile de confuzie, un risc de accident vascular cerebral ajustat de trei ori crescut cu diabetul. [7] În timpul celei mai lungi perioade de observare de 30 de ani în cadrul studiului Framingham Heart Study, a fost găsit un risc crescut de accident vascular cerebral de 2,5 până la 3,6 ori la pacienții diabetici. [8] O meta-analiză a 102 studii prospective care au inclus 530.083 de participanți a demonstrat un hazard ratio (HR) pentru accidentul vascular cerebral ischemic de 2,3 (95% CI 2,0-2,7) pentru pacienții cu diabet zaharat versus fără diabet. [9] Un studiu de cohortă finlandez cu 25.155 de bărbați și 26.423 de femei cu vârsta cuprinsă între 25 și 74 de ani a arătat că diabetul la momentul inițial prezenta un risc similar de accident vascular cerebral ca un accident vascular cerebral anterior (PS) la momentul inițial. [10]

Durata diabetului zaharat a fost asociată în mod independent cu riscul de accident vascular cerebral ischemic, conform datelor din Studiul Northern Manhattan, ajustând pentru alți factori de risc. Creșterea de risc observată asociată cu diabetul în ansamblu a fost de 3% în fiecare an și s-a triplat odată cu durata diabetului de 10 ani sau mai mult (Tabelul 28-1). [11]

Presupunând o prevalență a diabetului zaharat la nivel de populație de 10%, aceste constatări epidemiologice indică un risc de accident vascular cerebral atribuibil diabetului de aproximativ 12%. Prin urmare, unul din opt cazuri de accident vascular cerebral poate fi atribuit diabetului. Luând în considerare mortalitatea generală prin accident vascular cerebral în general și riscul crescut observat al acestuia în diabet, boala cerebrovasculară cauzează aproximativ 20% din decesele pacienților diabetici. [5]

Comparația factorilor de risc vascular între accident vascular cerebral și boala coronariană

Studiul caz-control INTERSTROKE [12] - analog cu studiul INTERHEART - a examinat povara mondială a accidentului vascular cerebral și impactul cantitativ al factorilor de risc cunoscuți în diferite țări, în special în țările în curs de dezvoltare.

TABELUL 28-1 Durata diabetului zaharat și riscului de accident vascular cerebral ischemic

DURATA DIABETULUI (ANI)	RAPORT DE RISC AJUSTAT (HR)	INTERVAL DE ÎNCREDERE 95% (CI)
0-5	1.7	1.1-2.7
5-10	1.8	1,1-3,0
> 10	3.2	2,4-4,5

Date de la Banerjee C, Moon YP, Paik MC și colab: Durata diabetului și riscul de accident vascular cerebral ischemic: Studiul din nordul Manhattanului. *Stroke* 43:1212-1217, 2012.

TABELUL 28-2 Impactul a zece factori de risc vascular asupra accidentului vascular cerebral și infarctului miocardic: cote de risc și procentul de risc atribuit populației (PAR)

FACTOR DE RISC/ COMPORTAMENT	RAPORTUL COTELO	PAR (%) PENTRU AVC	PAR (%) PENTRU INFARCTUL MIOCARDICII
1. Hipertensiune arterială	2,64	34.6	17.9
2. Raportul talie-șold	1,65	26.5	20.1
3. Activitate fizică regulată	0,69	28.5	12.2
4. Fumatul	2.09	18.9	35,7
5. Scorul de risc al dietei	1.35	18.8	13.7
6. Diabet	1.36	5.0	9.9
7. Consumul de alcool	1,51	3.8	6.7
8. Factori psihosociali (stres, depresie)	1.3	9.8	32.5
9. Cauze cardiace	2.38	6.7	—
10. Raportul apolipoproteinelor BtoA1	1,89	24.9	49.2

Dintre toate accidentele vasculare cerebrale mortale din întreaga lume, 85% apar în țările cu venituri mici sau medii, iar numărul de accidente vasculare cerebrale la nivel mondial este determinat în mare măsură de creșterea incidenței accidentelor vasculare cerebrale în țările în curs de dezvoltare și nou industrializate. Comparând 3000 de pacienți cu AVC (78% accident vascular cerebral ischemic, 22% accident vascular cerebral hemoragic) și 3000 de control, studiul a extras cei 10 factori de risc enumerați în ordine descrescătoare în Tabelul 28-2 (ratele de șanse [OR] și procentul riscului atribuibil populației [PAR]). Pentru comparație, numerele corespunzătoare din studiul INTERHEART sunt date într-o a treia coloană.

În mod colectiv, cei 10 factori de risc enumerați reprezintă 90% din toate accidentele vasculare cerebrale, iar primii cinci factori de risc - și anume hipertensiunea arterială, fumatul, adipozitatea abdominală, obiceiurile alimentare și puținul exercițiu fizic - explică 80% din toate accidentele vasculare cerebrale. Hipertensiunea arterială a fost cel mai important - factor de risc epidemiologic individual, care a triplat riscul de AVC și, prin urmare, are o importanță relativă mai mare pentru riscul de AVC decât pentru riscul de CHD. DM ca al șaselea cel mai puternic procent de PAR a fost plasat în câmpul mijlociu, fiind înconjurat de factori de risc legați de diabet, cum ar fi adipozitatea, lipsa exercițiilor fizice și obiceiurile alimentare.

Din datele epidemiologice menționate se poate deduce un calcul individual al riscului de accident vascular cerebral. Kothari și colegii [13] a dezvoltat un model matematic din datele Studiului Prospectiv al Diabetului din Regatul Unit (UKPDS) pentru a calcula riscul unui individ de accident vascular cerebral în următorii 5 ani. În acest model, de exemplu, un fumător de 67 de ani cu hipertensiune arterială, hipercolesterolemie și diabet cu durata de 12 ani are un risc de 10,5% de accident vascular cerebral în următorii 5 ani.

Nu este surprinzător faptul că diabetul nu numai că dublează riscul pentru primul accident vascular cerebral, dar în același mod dublează riscul unui accident vascular cerebral recurent după un prim eveniment. [14, 15]

Evident, a existat o scădere a deceselor cardiovasculare, inclusiv accident vascular cerebral la persoanele cu diabet; un raport recent al Institutului Național de Sănătate din SUA a comparat ratele de deces pe 3 ani între 1997 și 2004 și a constatat o scădere a ratei de deces a bolilor cardiovasculare (CVD) de 40%. [16]

Diabetul ca factor de risc de accident vascular cerebral la pacienții mai tineri

Diabetul de tip 1 și 2 joacă un rol important ca factori de risc de accident vascular cerebral, în special la pacienții mai tineri și de vârstă mijlocie, deoarece la aceste grupe de vârstă alți factori concurenți de risc de accident vascular cerebral sunt mai puțin prevalenți și de acum înainte contribuie la un risc mai puțin atribuibil decât la vârste mai înaintate. Potrivit unui studiu observațional realizat în Statele Unite ale Americii asupra persoanelor cu vârsta cuprinsă între 18 și 44 de ani, diabetul a crescut riscul relativ de accident vascular cerebral de la 6 ori la 23 de ori, în funcție de sex și rasă sau etnie. [17] În general, la pacienții cu vârsta sub 60 de ani, riscul relativ (RR) de accident vascular cerebral la cei cu diabet zaharat față de cei fără diabet este aproximativ dublu față de cel al persoanelor cu vârsta peste 70 de ani. [9] Conform calculelor din mai multe studii, diabetul duce la o îmbătrânire cerebrovasculară avansată de aproximativ 10 până la 15 ani.

Creștere multiplicativă a riscului prin factori suplimentari de risc vascular

Pacienții cu diabet zaharat au aproape întotdeauna factori de risc vascular suplimentari, cum ar fi hipertensiunea arterială, dislipoproteinemia, obezitatea, lipsa exercițiului fizic și FA nonvalvulară. Aceste comorbidități nu numai că se adaugă la riscul de accident vascular cerebral din cauza diabetului, dar afectează în mod multiplicativ riscul de accident vascular cerebral. Unele studii, de exemplu, au descoperit că combinația de diabet și hipertensiune a fost asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral de 5 ori până la 10 ori, sugerând un impact sinergic asupra riscului de accident vascular cerebral. [18]

Riscul de accident vascular cerebral în configurațiile de risc metabolic asociat cu prediabet și diabet (rezistență la insulină, sindrom metabolic, adipozitate)

Prediabet (alterarea glucozei a jeun, alterarea toleranței la glucoză, hemoglobina A1c)

Nu numai în diabetul în sine, ci și în stările prediabetice, riscul de boală cerebrovasculară este crescut, deși în general mai modest decât în cazul diabetului complet stabilit. Prediabetul este definit ca afecțiunea în care variabilele glicemice sunt mai mari decât cele normale, dar mai mici decât pragurile stabilite pentru diabet. Prediabetul este o stare cu risc ridicat pentru dezvoltarea diabetului: 5% până la 10% dintre persoanele cu prediabe se vor converti la diabet în fiecare an.

Un studiu prospectiv a constatat o relație semnificativă între nivelurile de glucoză plasmatică a jeun (FPG) chiar sub pragul diabetului zaharat și incidența accidentului vascular cerebral la 43.933 de bărbați asimptomatici nediabetici cu o vârstă medie

de 44 de ani, care nu aveau BCV cunoscute la momentul inițial.[19] Un total de 595 de evenimente de accident vascular cerebral au avut loc pe parcursul a 702.928 persoane-ani de urmărire. În tabelul 28-3 sunt prezentate ratele de accidente vasculare cerebrale fatale, nonfatale și totale ajustate în funcție de vârstă la 10.000 persoane-ani pentru FPG normală (80 până la 109 mg/dL), glicemia a jeun afectată (110 până la 125 mg/dL) și diabetul nediagnosticat (> 126 mg/dL) . Pentru niveluri de FPG de 110 mg/dL sau mai mari, fiecare creștere de 10 unități a FPG a fost asociată cu un risc mai mare de 6% de evenimente totale de accident vascular cerebral (P = 0,05).

TABLE 28-3 Stroke Rates per 10,000 Patient-Years in Different Levels of Fasting Plasma Glucose (FPG)

	NORMAL FPG (80-109 g/dL)	IMPAIRED FPG (110-125 mg/dL)	UNDIAGNOSED DIABETES (‡126 mg/dL)	SIGNIFICANCE
Fatal strokes	2.1	3.4	4.0	*P*< .002
Nonfatal strokes	10.3	11.8	18.0	*P*< .008
Total strokes	8.2	9.6	12.4	*P*< .008

Data from Sui X, Lavie CJ, Hooker SP, et al: A prospective study of fasting plasma glucose and risk of stroke in asymptomatic men, *Mayo Clin Proc* 86:1042-1049, 2011.

Într-un alt studiu pe 14.000 de pacienți cu CHD, a fost găsită o asociere în formă de J între glicemia a jeun și accidentul vascular cerebral incident. [20] Evenimentele de accident vascular cerebral după ajustare au fost crescute la pacienții cu niveluri de glucoză a jeun de 100 până la 109 mg/dl (OR 1,3), 110 până la 125 mg/dl (OR 1,6), în comparație cu nivelurile de 90 până la 99 mg/dl. Cu toate acestea, pacienții cu niveluri foarte scăzute ale glicemiei (< 80 mg/dL) au prezentat, de asemenea, un risc de accident vascular cerebral de 1,5 ori mai mare. Mecanismele care stau la baza acestei asocieri rămân neclare.

La 3127 de pacienți cu AIT sau accident vascular cerebral ischemic minor în cadrul studiului olandez TIA, [21] s-a observat, de asemenea, o relație în formă de J între nivelurile inițiale de glucoză fără repaus alimentar și riscul de accident vascular cerebral. La pacienții cu toleranță redusă la glucoză (definită ca glucoză 7,8 până la 11,0 mmol/L), riscul de accident vascular cerebral a fost aproape dublat în comparație cu cei cu niveluri normale de glucoză (HR 1,8, 95% CI 1,1-3,0) și aproape triplat la pacienții diabetici (glucoză > 11,1 mmol/L, HR5 IC 8,9 ; 1,9-4,1). Pacienții cu niveluri scăzute de glucoză (< 4,6 mmol/L) au avut un risc de accident vascular cerebral crescut cu 50% (HR 1,5, 95% CI 1,0-2,2) comparativ cu cei cu niveluri normale de glucoză. Nu a existat nicio asociere între nivelurile de glucoză și riscul de IM sau deces cardiac. Când toleranța afectată la glucoză a fost măsurată prin testul oral de toleranță la glucoză (OGTT), ca în studiul japonez Hisayama, [22] Valorile OGTT la 2 ore de 11,1 mmol/L au fost asociate cu un risc mai mult decât dublu de accident vascular cerebral (la bărbați, HR 2,71; la femei, HR 2,19).

Concentrațiile de hemoglobină glicată sunt, de asemenea, asociate cu riscul de accident vascular cerebral chiar și sub pragurile pentru diabet. Analiza adulților nediabetici care participă la studiul comunitar privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), [23] Concentrațiile de HbA1c – ajustate pentru potențiali factori de confuzie și pentru alți factori de risc vascular – mai mari de 6% au fost asociate cu un risc de două până la trei ori mai mare de accident vascular cerebral. HR-urile ajustate pentru accidentul vascular cerebral ischemic conform HbA1c de bază sunt afișate în Figura 28-2 .

O meta-analiză din 15 studii de cohortă prospective, care au inclus 760.925 de participanți, a testat asocierea riscului de accident vascular cerebral cu prediabetul definit în două moduri. Printre cele opt studii care au definit prediabetul ca niveluri de glucoză a jeun cuprinse între 100 și 125 mg/dL (5,6 până la 6,9 mmol/L), care este definiția actuală a Asociației Americane de Diabet (ADA), nu a existat o creștere a riscului de accident vascular cerebral după ajustarea pentru factorii de risc cardiovascular stabiliți (1,08; 995% IC). În schimb, printre cele cinci studii care au folosit definiția mai strictă a ADA din 1997 a prediabetului (niveluri de glucoză a jeun variind de la 110 la 125 mg/dL [6,1-6,9 mmol/L]), a existat o creștere a RR cu 21% după ajustarea pentru factorii de risc cardiovascular stabiliți (1,21; 9,02; *P -1 = 1,21; 9,05* ; 3%). indicând faptul că amploarea relației dintre prediabet și riscul de accident vascular cerebral este o chestiune de definire a prediabetului. [24]

Pentru acele studii care au inclus date privind toleranța afectată la glucoză sau toleranța la glucoză afectată combinată și

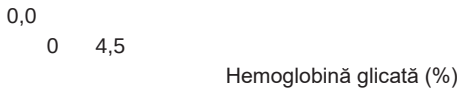
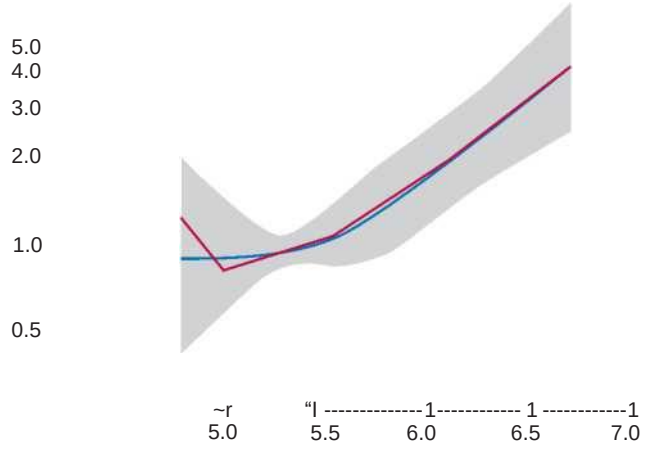


FIGURA 28-2 Rapoartele de risc ajustate pentru accidentul vascular cerebral ischemic în funcție de hemoglobina glicata inițială. *(Modificat cu permisiunea de la Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al: Glycated hemoglobin, diabet, and cardiovascular risk in nondiabetic adults,* N Engl J Med *362:800-811, 2010.)*

scăderea glicemiei a jeun, a existat un risc crescut de accident vascular cerebral după ajustarea factorilor de risc cardiovascular stabiliți (1,26; IC 95% 1,10-1,43; *P*< 0,001).

Configurații de risc metabolic (rezistență la insulină, sindrom metabolic, adipozitate)

Rezistența la insulină (IR), o stare în care celulele nu reușesc să răspundă la acțiunile normale ale insulinei, s-a dovedit, de asemenea, asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral. În Studiul privind sănătatea cardiovasculară, [25] indivizii fără diabet sau accident vascular cerebral la momentul inițial au fost urmăriți timp de 17 ani. IR mai mare măsurat cu indicele Gutt [26] sau nivelurile de glucoză după încărcare la 2 ore au fost asociate cu o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral. Pentru calcularea indicelui Gutt (indicele de sensibilitate la insulină), se folosesc concentrațiile de glucoză și insulină din plasmă de la jeun (0 min) și probe de 120 de minute din OGTT. Indicele este definit după cum urmează:



MCR / logMSI

Rata de clearance-ul metabolic (MCR) este obținută prin MCR = m/MPG, unde MPG este media valorilor glucozei la 0 și 120 min din OGTT. Insulina serică medie (MSI, mU/L) este concentrația medie de insulină obținută din probele de 0 și 120 de minute ale OGTT.

Rata de absorbție a glucozei în țesuturile periferice, *m* (mg/min), se obține prin următoarea formulă:

$$m = [\ 75.000\ \text{mg} + (\ \text{Glucoză}_{Q} - \text{Glucoză}_{120}\ ) \times 0.19 \times BW\ ] / 120\ \text{min}$$

unde termenul (0,19 x BW) desemnează spațiul de glucoză, iar BW este greutatea corporală (kg).

RR pentru cea mai mică cuartilă față de cea mai mare cuartilă a indicelui Gutt a fost de 1,64 (95% CI 1,24-2,16), ajustată pentru criterii demografice și prevalență cardiovasculară și renală.

boala. În mod similar, raportul de risc ajustat (RR) pentru cea mai mare cuartilă față de cea mai mică cuartilă de glucoză de 2 ore a fost de 1,84 (95% CI 1,39-2,42). Spre deosebire de aceasta, RR ajustat pentru cel mai mare cuartil comparativ cu cel mai mic quartila de insulină a jeun nu a fost semnificativ (1,10; 95% CI 0,84-1,46).

Niveluri mai mari de IR sunt asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral cu 10% până la 100%, în funcție de gradul de creștere și de prezența altor factori de risc vascular asociați. Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției din SUA (NHANES) a dezvăluit modelul homeostatic de evaluare a rezistenței la insulină (HOMA-IR; ecuația: Glucoza a jeun [mmol/L] x Insulină de jeun [mU/L]/22,5) ca măsură pentru rezistența la insulină [27] să fie asociat în mod independent și semnificativ cu riscul de accident vascular cerebral cu un OR de 1,06 (IC 95% 1,01-1,12) pentru fiecare unitate HOMA-IR, după ajustarea în funcție de vârstă, antecedente de IM, prezența hipertensiunii sau claudicației , nivelul de activitate și HbA1c. [28] Pare clar că IR este un factor de risc pentru accident vascular cerebral, dar rămâne controversat dacă concentrațiile de insulină în sine sau markerii toleranței la glucoză transmit cel mai mare risc.

Rolul și impactul sindromului metabolic (MetS), o grupare a metabolismului perturbat al glucozei și insulinei, obezitatea și distribuția grăsimii abdominale, dislipidemia și hipertensiunea arterială rămân controversate. Un studiu de cohortă bazat pe populația finlandeză privind riscul de accident vascular cerebral [29] cu o urmărire medie de 14,3 ani, a evidențiat pentru bărbați un risc crescut de 2,41 ori (IC 95% 1,12-5,32) de accident vascular cerebral ischemic asociat cu MetS, după ajustarea pentru statutul socioeconomic, fumat, alcool și antecedente familiale de CHD. După ajustări suplimentare, rezultatele au rămas semnificative.

În Studiul Northern Manhattan, 3298 de indivizi fără AVC au fost urmăriți prospectiv timp de 6,4 ani, cu o prevalență de 44% a MetS, care a fost asociată cu o creștere cu 50% a riscului de accident vascular cerebral după ajustarea pentru factorii socio-demografici și de risc. [30] Efectul MetS asupra riscului de accident vascular cerebral a fost mai mare la femei (HR 2,0; 95% IC 1,3-3,1) decât la bărbați (HR 1,1; 95% IC 0,6-1,9) și la hispanici (HR 2,0; 95% IC 1,2-3,4) comparativ cu negrii (HR 1,3-3,95%-IC ; 1,28; 95% CI 0,6-2,5).

Un rezultat contrar a fost găsit într-un studiu grec cu o urmărire de 10 ani, [31] în care MetS per se la momentul inițial sau combinațiile dintre componentele sale nu au prezis dezvoltarea accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. După calculele statistice, doar circumferința taliei (HR 1,006) și vârsta (HR 1,061) au fost predictori semnificativi pentru riscul de accident vascular cerebral. Cu toate acestea, obiceiurile de consum de alimente și influența dietei mediteraneene asupra populației grecești nu au fost luate în considerare.

De asemenea, în studiul privind prevenirea accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a nivelurilor de colesterol (SPARCL), [15] care a analizat efectul tratamentului cu atorvastatina versus placebo în reducerea accidentului vascular cerebral la pacienții cu un accident vascular cerebral recent sau AIT, pacienții cu MetS nu au avut risc crescut de accident vascular cerebral sau evenimente cardiovasculare majore, dar mai frecvent au avut proceduri de revascularizare (HR ajustat 1,78; IC 95% 1,26-2,5; *P* = .001).

Diferența dintre rezultatele studiilor epidemiologice în - comparație cu un studiu de intervenție, cum ar fi SPARCL, ar putea fi rezultatul efectului managementului intensiv al factorilor de risc pentru pacienții înscriși în studiile clinice de medicamente. De exemplu, în timpul studiului SPARCL, tensiunea arterială - ca o componentă a MetS - și alți factori de risc au fost controlați cu atenție și toate persoanele au primit un tratament antitrombotic adecvat , ceea ce de obicei nu este cazul celor incluși în studiile epidemiologice.

Toate împreună, datele disponibile susțin luarea în considerare a MetS ca un factor de risc independent pentru accident vascular cerebral, în funcție de configurația de risc metabolic și vascular al persoanei afectate în ansamblu și în funcție de definiția MetS. Faptul că riscul incremental de accident vascular cerebral asociat cu MetS pare mai mare decât suma componentelor sale sugerează o potențială interacțiune biologică între componentele MetS, generând un risc care este mai mult decât aditiv. În funcție de tipul de studiu și definiția MetS, relația sa cu riscul crescut de accident vascular cerebral este cel mai frecvent semnificativă statistic.

Problemele metodologice ale unor astfel de studii de asociere cu MetS sunt, de asemenea, evidente, dacă se remarcă variabilitatea proporției de pacienți cu diabet incluși, care a variat de la 0% la 100%: Studiul Northern Manhattan [30] avea o proporție de 17% cu diabet; în studiul finlandez [29] nu au fost incluși pacienți cu diabet; iar studiul grecesc [31] a analizat un grup cu prevalență de 100% a diabetului zaharat. Cu toate acestea, toate studiile au analizat și au raportat în mod similar contribuția „independentă" a MetS la riscul de accident vascular cerebral.

În majoritatea studiilor, obezitatea este asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral, indiferent dacă este măsurat prin indicele de masă corporală (IMC), raportul talie-șold, raportul talie-înălțime sau circumferința taliei. [32] Persoanele cu un IMC de 30 kg/m ^{2} sau mai mult au un risc dublu de accident vascular cerebral comparativ cu indivizii cu un IMC mai mic de 23 kg/m ^{2} . [33] Conform rezultatelor unei analize colaborative a 57 de studii prospective cu 900.000 de indivizi, fiecare creștere unitară a IMC este asociată cu o creștere a riscului ajustat de accident vascular cerebral cu aproximativ 6%. Printre adulții care sunt supraponderali sau obezi (IMC 25 până la 50 kg/m ^{2}), fiecare creștere cu 5 kg/m ^{2} a IMC este asociată cu o rată a mortalității prin accident vascular cerebral cu aproximativ 40% mai mare (HR 1,39; IC 95% 1,31-1,48). [34] În studiul INTER STROKE, [12] persoanele cu un raport talie-șold în cel mai înalt tertil au avut un risc cu 65% mai mare de accident vascular cerebral (OR 1,65, 99% CI 1,36 1,99) comparativ cu cei din cel mai mic tertil.

Cu toate acestea, toate măsurile de adipoziție și obezitate, cum ar fi IMC, raportul talie-șold și circumferința taliei, nu - îmbunătățesc în mod constant predicția riscului de accident vascular cerebral atunci când sunt adăugate la factorii de risc de accident vascular cerebral cei mai puternic asociați, cum ar fi hipertensiunea arterială și diabetul. În ciuda acestor observații adesea discordante, adipozitatea în exces rămâne un determinant major modificabil al acestor factori de risc cauzal pentru accident vascular cerebral.

FIZIOLOGIE ŞI SUBTIPURI DE AVC ISCHEMIC ÎN DIABET

Accidentul vascular cerebral în diabet este punctul culminant al modificărilor aterosclerotice ale arterelor mari și mici extracraniene și intracraniene asociate cu hiperglicemie. Efectele proaterogene ale diabetului zaharat asupra vaselor de sânge cerebrale nu sunt diferite de efectele asupra arterelor coronare și cuprind produse finale de glicație avansată (AGE), stresul oxidativ, disfuncția endotelială, inflamația și hipercoagulabilitatea. În plus, rata crescută de CHD în rândul pacienților cu diabet determină cardiomiopatie și FA, ambele predispunând la accident vascular cerebral cardioembolic. FA este responsabilă pentru cel puțin 20% până la 30% din

accidentele vasculare cerebrale ischemice. [35] Descoperirile recente indică faptul că FA poate fi relativ frecventă la pacienții diabetici, riscul de FA crescut cu 30% până la 40% la persoanele cu diabet. [36] Severitatea accidentelor vasculare cerebrale cardioembolice și invaliditatea rezultată sunt mai mari decât în cazul accidentului vascular cerebral necardioembolic, iar mortalitatea spitalicească este dublată.

Un studiu recent de cohortă din SUA, care a comparat 17.372 de pacienți cu diabet zaharat cu pacienți de vârstă și sex, fără

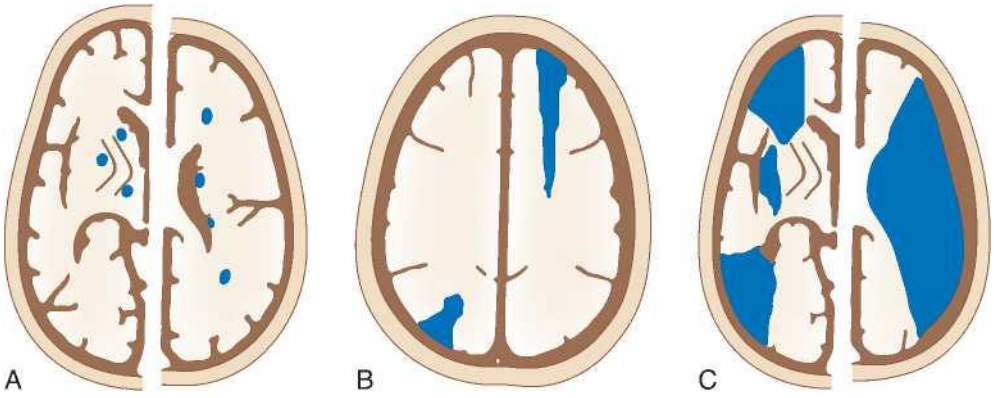


FIGURE 28-3 Diabetes increases the risk for all subtypes of ischemic stroke: A, lacunar; B, hemodynamic by large artery occlusion; and C, cardioembolic.

diabet zaharat de tip 2 [37] a constatat o prevalență semnificativ mai mare a FA în rândul pacienților cu diabet zaharat versus fără diabet (3,6 față de 2,5%). Pe o perioadă medie de urmărire de 7,2 ± 2,8 ani, pacienții diabetici fără FA la momentul inițial au dezvoltat FA la o rată ajustată în funcție de vârstă și sex de 9,1 la 1000 de ani persoană (95% CI 8,6-9,7) comparativ cu o rată de 6,6 (95% CI 6,2-7,1) în rândul pacienților non-diabetici. După ajustarea completă pentru alți factori de risc, diabetul a fost asociat cu un risc crescut de FA cu 26% la femei (HR 1,26; 95% CI 1,08-1,46), dar diabetul nu a fost un factor semnificativ statistic la bărbați (HR 1,09; 0,96-1,24). Diabetul nu este doar un factor de risc pentru dezvoltarea FA, dar crește și riscul complicațiilor sale sistemice și cerebrale embolice. În funcție de alți factori de risc însoțitori, ratele accidentelor vasculare cerebrale în FA pot ajunge la aproape 20% pe an. Diabetul este unul dintre elementele de risc care se numără ca un punct în scorul CHADS $_{2\text{ de șase puncte}}$ și scorul CHA $_2$DS $_2$-VASc de nouă puncte, ambele fiind folosite pentru a calcula riscul de accident vascular cerebral al unui individ în FA și pentru a informa luarea deciziilor clinice cu privire la terapiile antitrombotice.

Datorită impactului său asupra sistemelor cerebrovasculare și cardiace, diabetul crește treptat riscul pentru toate cele trei subtipuri de accident vascular cerebral ischemic: lacunar, ocluziv al arterei mari și tromboembolic. Distribuția acestor subtipuri de accident vascular cerebral în rândul pacienților cu diabet este similară cu cea din populația generală; cu toate acestea, cei cu diabet au o povară mai mare de infarcte cu vase mici sau lacunare, care uneori sunt silențioase din punct de vedere clinic. [38] În plus, proporția accidentelor vasculare cerebrale ischemice cu localizare infratentorială este relativ - crescută la pacienții cu diabet (Fig. 28-3).

PREVENIREA PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ A AVC ÎN DIABET

Controlul glucozei

La cei 1441 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 (cu vârste cuprinse între 13 și 40 de ani) înscriși în Studiul pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT) și în studiul Epidemiologie a intervențiilor și complicațiilor diabetului (EDIC), [39] managementul intensiv al glucozei timp de 6,5 ani a redus riscul de evenimente cardiovasculare compozite (IM nonfatal, accident vascular cerebral sau decese cardiovasculare) semnificativ cu 57% pe o perioadă medie de urmărire de 17 ani, comparativ cu persoanele sub tratament convențional. Cu toate acestea, numărul absolut de accident vascular cerebral a fost scăzut, cu un singur eveniment în grupul de tratament intensiv și cinci în grupul de tratament convențional. Glicemia preprandială țintă în grupul tratat intensiv a fost de 70 până la 120 mg/dL (< 180 mg/dL postprandial); valorile medii ale HbA1c au fost aproximative 2% mai mic decât în grupul de tratament convențional (7,4% față de 9,1%).

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 din studiul UKPDS, [40] tratamentul intensiv cu sulfoniluree sau insulină nu a redus semnificativ rezultatele cardiovasculare în comparație cu terapia dietetică convențională. Cu toate acestea, în substudiul din cadrul UKPDS în care pacienții obezi au primit metformină ca tratament de primă linie, riscul de accident vascular cerebral a fost redus cu 42% în comparație cu grupul care a primit tratament convențional (3,3 față de 6,2 evenimente la 1000 pacient-ani). [41]

Trei studii mari mai recente pe termen lung (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation [ADVANCE]; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD]; Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]) au comparat, de asemenea, efectele tratamentului intensiv versus tratamentul standard de lungă durată al diabetului de tip cardiovascular cu risc ridicat în cazul diabetului de tip individual cu risc crescut. și evenimentele cerebrovasculare. [42 – 44] În studiile ADVANCE și VADT, nu a putut fi găsită nicio diferență în ceea ce privește rezultatele cardiovasculare, inclusiv accidentul vascular cerebral, între cele două strategii de scădere a glicemiei. În studiul ACCORD, ratele accidentului vascular cerebral nefatal au fost similare în grupurile de intervenție și de control.

Nu au putut fi găsite efecte benefice ale managementului strict al glucozei pe o perioadă medie de 5 ani într-o meta-analiză a 34.533 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (HR 0,96; 95% CI 0,83 1,1). [45] Un rezultat similar a fost comunicat într-o revizuire Cochrane care rezumă constatările de la 29.986 de pacienți cu diabet de tip 2 din 20 de studii randomizate. [46] Durata intervenției a variat de la 3 zile la 12,5 ani. Direcția controlului glicemic intensiv nu a redus RR al accidentului vascular cerebral nefatal (raportul de risc 0,96; IC 95% 0,8-1,2).

Luate împreună, până în prezent, sunt disponibile date insuficiente pentru a demonstra că controlul glicemic intens și strict în sine îmbunătățește apariția accidentului vascular cerebral - în special în diabetul de tip 2 . Tratamentul pacienților cu risc crescut de accident vascular cerebral trebuie să echilibreze riscul de hipoglicemie recurentă față de avantajele potențiale ale țintelor mai scăzute ale HbA1c.

Managementul factorilor de risc vascular asociați cu diabet

În UKPDS, variabilele care au prezis cele 188 de accidente vasculare cerebrale incidente în DZ au inclus durata diabetului, vârsta, sexul, fumatul, tensiunea arterială sistolica (TAS), dislipoproteinemia și prezența FA. Factorii de risc modificabili pentru accidentul vascular cerebral care însoțesc diabetul au fost vizați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în mai multe studii randomizate controlate.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost recunoscută de mult timp ca principalul factor de risc modificabil pentru accident vascular cerebral. Scăderea tensiunii arteriale are un efect mare asupra riscului de accident vascular cerebral. În UKPDS, un control mai bun al tensiunii arteriale în rândul pacienților cu diabet zaharat de tip 2 a fost asociat cu o reducere cu 44% a incidenței accidentului vascular cerebral pentru fiecare reducere cu 10 mm Hg a TAS medie. [47] Într-o meta-analiză a 13 studii cu 37.736 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, glucoză a jeun alterată sau toleranță redusă la glucoză, un control mai intens al tensiunii arteriale în comparație cu tratamentul standard a fost asociat cu o reducere relativă de 10% a mortalității de toate cauzele și o reducere cu 17% a accidentului vascular cerebral (OR 0,95%-90,95-90). [48] Efectul de prevenire a accidentului vascular cerebral al scăderii tensiunii arteriale a fost detectat în principal în acele studii, în care ținta SBP a fost de 130 până la 135 mm Hg. Controlul mai strict al tensiunii arteriale sub pragul de 130 mm Hg a fost asociat cu o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral, dar o creștere cu 40% a evenimentelor adverse grave, fără niciun beneficiu pentru complicațiile cardiace, renale și retiniene.

În studiul ACCORD, un total de 4733 de participanți cu diabet zaharat de tip 2 au fost repartizați aleatoriu unui tratament intensiv pentru tensiune arterială care vizează o presiune sistolica mai mică de 120 mm Hg sau terapie standard care vizează o presiune sistolica mai mică de 140 mm Hg. [49] După 1 an, a fost atinsă o PAS medie de 119,3 mm Hg în grupul cu terapie intensivă și 133,5 mm Hg în grupul cu terapie standard. Ratele anuale de risc de accident vascular cerebral după o urmărire medie de 4,7 ani au fost de 0,32% și, respectiv, 0,53% în cele două grupuri (HR 0,59; 95% CI 0,39-0,89). Cu toate acestea, gestionarea intensivă a tensiunii arteriale nu a redus rata rezultatului compozit al evenimentelor cardiovasculare majore fatale și nefatale și a condus la o creștere a evenimentelor adverse, cum ar fi sincopa și hiperkaliemia.

O meta-analiză recentă a 11 studii cu 42.572 de participanți a comparat efectele controlului strict al TAS (TAS țintă < 130 mm Hg) față de controlul obișnuit al TAS (TAS 130 până la 139 mm Hg) asupra prevenirii accidentului vascular cerebral în general [50] și în subgrupe . Atingerea unui nivel strâns de PAS a fost asociată cu un risc semnificativ de accident vascular cerebral cu 20% mai mic (RR 0,80; IC 95% 0,70-0,92). Subgrupul de pacienți cu factori de risc cardiovascular, dar fără BCV stabilită, a prezentat o reducere substanțială a riscului de accident vascular cerebral în viitor cu un control strict (RR 0,49; 95% CI 0,34-0,69), dar cei cu BCV stabilită la intrare nu au prezentat o reducere a riscului de accident vascular cerebral cu un control strict (RR 0,92; 95% CI 0,83-1). Pacienții cu DZ la intrare au prezentat o reducere a riscului de accident vascular cerebral viitor cu un control strict, dar cei fără DZ la intrare au prezentat doar o reducere marginală a riscului de accident vascular cerebral cu un control strict (RR 0,65, 95% CI 0,48-0,87; versus RR 0,85, 95% CI 0,73-1,00).

Majoritatea ghidurilor pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recomandă o tensiune arterială mai mică de 130/80 mm Hg. Atingerea acestor niveluri țintă este probabil mai importantă decât alegerea medicamentului antihipertensiv. Cu toate acestea, pentru prevenirea accidentului vascular cerebral, beta-blocantele par a fi inferioare altor antihipertensive și, în contrast, blocantele canalelor de calciu s-au dovedit a fi superioare. Ca o explicație potențială pentru astfel de diferențe observate de eficacitate în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale în funcție de clasele de medicamente, au fost propuse efecte diferite asupra variației individuale a tensiunii arteriale în cadrul claselor , care pare a fi un predictor independent de risc pentru accident vascular cerebral (Fig. 28-4). [51]

Lipidele

Într-un subgrup de 6000 de pacienți din Studiul de protecție a inimii cu diabet zaharat, simvastatina la o doză zilnică de 40 mg față de

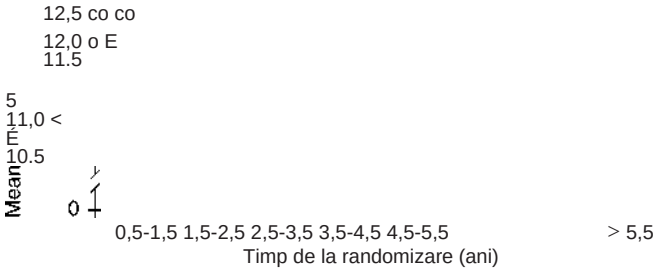
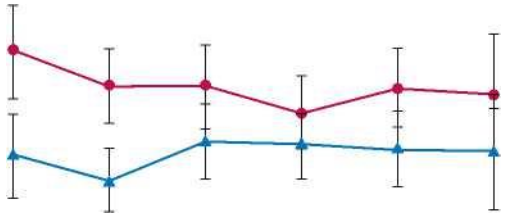


FIGURA 28-4 Variabilitatea mai scăzută a tensiunii arteriale sistolice în timpul zilei (deviația standard [SD]) a blocantului canalelor de calciu amlodipină în comparație cu atenololul beta blocant. O variabilitate mai mare a tensiunii arteriale a fost un factor de risc independent pentru accident vascular cerebral. *(Modificat din Rothwell PM, Howard SC, Dolan E și colab.: Efectele beta-blocantelor și blocantelor canalelor de calciu asupra variabilității intra-individuale a tensiunii arteriale și a riscului de accident vascular cerebral,* Lancet Neurol *9:469-480, 2010.)*



Amlodipine Atenolol

placebo a fost asociat cu o reducere cu 28% (95% CI 8-44) a accidentului vascular cerebral ischemic, independent de nivelurile inițiale ale lipidelor. [52] Studiul colaborativ asupra diabetului cu atorvastatină (CARDS) a constatat o reducere cu 48% (95% CI 17-52) a tuturor tipurilor de accident vascular cerebral la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără BCV manifestă în grupul de intervenție cu 10 mg atorvastatină pe zi, comparativ cu placebo. [53] Meta-analiză Colaborarea cercetătorilor pentru tratarea colesterolului a 18.686 de persoane cu diabet a inclus 14 studii randomizate controlate placebo cu statine . [54] A existat o reducere semnificativă cu 21% (95% CI 7-33) a primului accident vascular cerebral, care a fost similar cu efectul observat la cei 71 370 de pacienți fără diabet.

Pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral, sunt disponibile mai puține date. Studiul SPARCL a constatat că atorvastatina 80 mg pe zi comparativ cu placebo a redus riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral recent sau AIT și fără CHD cunoscută cu 16%, cu o reducere absolută de 5 ani a riscului de accident vascular cerebral de 2,2% [55] În analiza secundară a studiului SPARCL pentru subgrupul de indivizi cu diabet zaharat de tip 2 și MetS, nu au fost găsite interacțiuni tratament cu subgrup, indicând un efect similar de prevenire a accidentului vascular cerebral pentru subgrupul de pacienți cu diabet. [55]

Inhibarea trombocitară

Într-o meta-analiză privind utilizarea aspirinei pentru prevenția primară la persoanele cu diabet, nu au putut fi înregistrate beneficii semnificative în ceea ce privește reducerea evenimentelor vasculare grave, inclusiv accidentul vascular cerebral (RR pentru accident vascular cerebral 0,83, IC 95% 0,60 1,14). [56] Pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral, nu au fost efectuate studii majore special pentru persoanele cu diabet zaharat . Deși o analiză de subgrup a studiului Clopidogrel versus aspirina la pacienții cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE) a sugerat un beneficiu puțin mai mare al clopidogrel față de aspirina pentru pacienții cu diabet zaharat, [57] meta-analiza Colaborarii Trialiştilor Antitrombotici [58] au găsit o reducere similară a accidentelor vasculare cerebrale atât pentru evenimentele cardiovasculare, cât și pentru accidentul vascular cerebral ischemic.

Deși nu există nicio dovadă clară pentru un efect substanțial al inhibării trombocitelor asupra riscului de accident vascular cerebral în prevenția primară, agenții antiplachetari – în principal aspirina – ar trebui să fie luați în considerare pentru fiecare pacient cu diabet identificat ca fiind cu risc crescut de complicații cerebrovasculare viitoare.

Managementul factorilor de risc multifactori

Eficacitatea măsurilor preventive multifactoriale privind riscul de accident vascular cerebral la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 a fost evaluată în trei studii. [59 , 61] În Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart nu s-au găsit beneficii clare în mod specific pentru prevenirea accidentului vascular cerebral, în afară de o reducere generală cu 40% a riscului de evenimente cardiovasculare. [59] Procedurile de revascularizare cerebrală au fost însă reduse la jumătate. Studiul ADDITION- Europe, care s-a concentrat pe tratamentul multifactorial precoce după diagnosticarea diabetului zaharat față de îngrijirea obișnuită, nu a găsit o rată diferită a accidentelor vasculare cerebrale între grupuri în timpul unei perioade de urmărire medie de 5,3 ani, dar rata accidentelor vasculare cerebrale a fost scăzută în ambele grupuri, cu doar 1,3% și, respectiv, 1,4%. [61] S-a observat o mică reducere nesemnificativă de 17% a incidenței evenimentelor cardiovasculare și a decesului.

În schimb, un beneficiu substanțial al managementului multifactorial a fost găsit în studiul Steno-2, [60] în care abordarea multifactorială de 7,8 ani a cuprins utilizarea statinelor, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), blocanților receptorilor angiotensinei II, inhibarea trombocitelor, controlul glucozei și modificarea stilului de viață. La sfârșitul celor 13,3 ani de urmărire , printre 160 de indivizi cu risc ridicat cu diabet de tip 2 de lungă durată și microalbuminurie care au participat la studiu, a fost găsită o reducere a evenimentelor cardiovasculare cu 59% (HR 0,41; 95% CI 0,25-0,67) . 28-4). Aceste constatări subliniază că managementul factorilor de risc multifactorial poate fi cheia pentru o reducere substanțială a accidentului vascular cerebral în diabet.

Anticoagularea orală în fibrilația atrială la pacienții cu diabet

Douăzeci la sută până la 30% din accidentele vasculare cerebrale ischemice sunt cauzate de embolie cardiacă, cel mai frecvent din atriul stâng și apendicele acestuia în FA nonvalvulară. Diabetul, împreună cu accidentul vascular cerebral anterior, hipertensiunea arterială, înaintarea în vârstă, insuficiența cardiacă congestivă, sexul feminin și ateroscleroza, este unul dintre factorii majori de risc pentru accidentul vascular cerebral la persoanele cu FA (vezi discuția despre fiziopatologia și subtipurile de accident vascular cerebral ischemic în diabet zaharat) și contează pentru 1 punct în scorul de șase puncte și scorul CHADS VA2S- 2, 2 puncte . ambele sunt utilizate pentru calcularea riscului de accident vascular cerebral al unui individ în FA (Tabelele 28-5 și 28-6).

Prevenirea primară a accidentului vascular cerebral cu doză ajustată de warfarină, un antagonist al vitaminei K (AVK), cu un raport internațional normalizat (INR) țintă de 2,0 până la 3,0, reduce RR al primului accident vascular cerebral la persoanele cu FA cu profil de risc vascular moderat cu aproximativ două treimi, comparativ cu placebo (risc anual de accident vascular cerebral, fără 1486%, statistic).

TABELUL 28-4 Numărul de evenimente după 13,3 ani cu terapia intensivă versus convențională multifactorială de modificare a riscului cardiovascular la 160 de pacienți cu risc ridicat cu diabet

	INTENS TERAPIE (NUMĂR DE EVENIMENTE)	TERAPIA CONVENȚIONALĂ (NUMĂR DE EVENIMENTE)
Moarte din orice cauză	24	40
Infarctul miocardic	9	35
Accident vascular cerebral	6	30
Toate evenimentele cardiovasculare	51	158

TABELUL 28-5 Condiții și puncte pentru calcularea scorului CHA 2 DS 2 -VASc (maximum 9 puncte)

C	Insuficiență cardiacă congestivă (sau disfuncție sistolică a ventriculului stâng)	1
H	Hipertensiune arterială: tensiune arterială constant peste 140/90 mm Hg (sau hipertensiune arterială tratată cu medicamente)	1
A 2	Vârsta de 75 de ani sau mai mult	2
D	Diabet zaharat	1
S 2	Accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu sau tromboembolism	2
V	Boală vasculară (de exemplu, boala arterelor periferice, infarct miocardic, placă aortică)	1
O	Vârsta 65 până la 74 de ani	1
Sc	Categoria sexuală este feminină	1

TABELUL 28-6 Riscul anual de accident vascular cerebral în funcție de scorul CHA 2 DS 2 -VASc

CHA 2 DS 2 -SCOR VASC	RISC DE AVC %
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

Date de la Lip GY, Frison L, Halperin JL și colab.: Identificarea pacienților cu risc crescut de accident vascular cerebral în ciuda anticoagulării: o comparație a schemelor contemporane de stratificare a riscului de accident vascular cerebral într-o cohortă de fibrilație atrială anticoagulata, *Stroke* 41:2731-2738, 2010.

creșterea semnificativă a ratelor anuale de tumoare intracraniană (0,4% față de 0,2%) sau sângerări extracraniene majore (aproximativ 2% față de 1%). Pentru prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral , warfarina cu un INR țintă de 2,0 până la 3,0 reduce, de asemenea, riscul de accident vascular cerebral recurent semnificativ cu aproximativ două treimi în comparație cu placebo (risc anual de accident vascular cerebral 3,9% față de 12,3%; HR 0,34, IC 95% 0,20-0,57) este asociat cu o creștere majoră și nesemnificativă anuală. (2,8% față de 0,7%; HR 3,20, 95% CI 0,91-11,3). [62]

Aspirina nu este o strategie adecvată pentru a înlocui warfarina și este asociată cu o reducere nesemnificativă a RR al accidentului vascular cerebral cu aproximativ 20% comparativ cu placebo (5,2% pe an cu aspirină față de 6,3% cu placebo; RR 0,81, 95% CI 0,65-1,01). [63] Pentru pacienții cu FA și accident vascular cerebral ischemic anterior sau AIT, aspirina nu a prezentat o reducere semnificativă a riscului de accident vascular cerebral recurent comparativ cu placebo (10% pe an cu aspirină față de 12% cu placebo; HR 0,86, 95% CI 0,64-1,15). [64]

În special la pacienții în vârstă, aspirina este adesea prescrisă cu presupunerea că va provoca mai puține complicații ale sângerării decât warfarina. Cu toate acestea, nu numai că aspirina nu este eficientă în prevenirea accidentului vascular cerebral în FA, dar provoacă și o rată similară de sângerare intracraniană în comparație cu warfarina. Studiul Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA) a comparat

warfarina și aspirina la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste cu o prevalență de 14% a diabetului zaharat și a demonstrat o rată de două ori mai mare a accidentelor vasculare cerebrale cu aspirina față de warfarină, fără o diferență semnificativă în hemoragia majoră intracraniană sau extracraniană față de hemoragia majoră (12,90%). [65]

În ciuda eficienței mari în prevenirea accidentului vascular cerebral, anticoagularea orală cu AVK, cum ar fi warfarina, este uneori prost în vârstă; datele din registru arată că doar aproximativ 50% până la 70% dintre pacienții potriviți primesc tratament anticoagulant adecvat. Și chiar și atunci când se administrează tratamentul, „timpul în intervalul terapeutic" atins – care asigură o protecție suficientă împotriva AVC și un număr redus de evenimente hemoragice grave – este în general slab și nu depășește o proporție de 50% până la 60%. [64]

Trei anticoagulante orale directe mai noi (DOAC) s-au dovedit a fi concurenți de succes cu warfarina. Inhibitorul direct al trombinei dabigatran etexilat și inhibitorii factorului Xa rivaroxaban și apixaban s-au dovedit în studii prospective ample a fi cel puțin la fel de eficiente și sigure ca warfarina. Studiile corespunzătoare au fost studiul Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY), în care 23% dintre pacienți aveau diabet [66]; studiul Rivaroxaban Once-Daily Oral Direct Factor Xa Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrilation (ROCKET-AF), în care 40% au avut diabet [67]; și studiul Apixaban pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la subiecții cu fibrilație atrială (ARISTOTLE), în care 20% aveau diabet, [68] respectiv . Aceste trei DOAC testate până acum în studiile clinice au arătat toate neinferioritatea în prevenirea accidentului vascular cerebral în comparație cu AVK, cu o siguranță mai bună, limitând în mod constant numărul de hemoragii intracraniene. În subgrupurile de pacienți cu diabet zaharat sau care prezintă un risc ridicat de accident vascular cerebral în cele trei studii, s-au găsit rezultate similare în ceea ce privește eficacitatea și reacțiile adverse hemoragice grave, comparativ cu populațiile întregi de studiu. Rivaroxaban este administrat o dată pe zi, în timp ce dabigatran și apixaban au regimuri de dozare de două ori pe zi. Unele interacțiuni medicamentoase sunt evidente cu DOAC; pacienții cu insuficiență renală severă au fost excluși din studii și, în special, dabigatranul are un clearance renal ridicat.

O meta-analiză recentă a studiilor menționate care analizează subgrupul de pacienți cu accident vascular cerebral anterior sau AIT a arătat că la 14.527 de pacienți, AOD au fost asociate cu o reducere semnificativă a accidentului vascular cerebral anual sau a emboliei sistemice (OR 0,85, IC 95% 0,74-0,99; reducerea RR a riscului 14%; 0,99; = 134 peste 1,8 până la 2,0 ani) comparativ cu warfarina. AOD au fost, de asemenea, asociate cu o reducere semnificativă a sângerării majore în comparație cu warfarina (OR 0,86; 95% CI 0,75-0,99; reducerea RR, 13%; reducerea riscului absolut, 0,8%; NNT = 125), determinată în principal de reducerea semnificativă a accidentului vascular cerebral hemoragic (OR 90,44; 0,32-0,62; reducerea RR 57,9% reducere a riscului absolut 0,7% pe an ; [69]

Avantajele DOAC sunt efectele anticoagulante previzibile fără a fi nevoie de monitorizarea coagulării, tendința scăzută pentru interacțiunile medicamentoase și ratele mai mici de - hemoragie intracraniană decât în cazul warfarinei. Dezavantajele ar putea fi timpul scurt de înjumătățire, care la pacienții necomplianți determină regresia la coagularea normală și până în prezent absența antidoturilor specifice. Este nevoie de teste standardizate care să măsoare cu precizie concentrațiile plasmatice și efectele anticoagulante. Alte dezavantaje sunt probabil rate mai mari de hemoragie gastrointestinală și cheltuieli mai mari decât cu warfarina. Cu AOD este posibil ca un număr tot mai mare de pacienți cu FA care prezintă risc de accident vascular cerebral – inclusiv persoanele cu diabet zaharat – să fie anticagulați în mod optim și, în consecință, povara accidentului vascular cerebral legat de FA poate fi redusă. Orientările Societății Europene de Cardiologie din 2012 recomandă DOAC-urile ca fiind în linii mari preferabil AVK la marea majoritate a pacienților cu FA nonvalvulară, [70] și o recomandare similară a fost oferită de American Heart Association și American Stroke Association. [71]

Intervenții în artera carotidă în diabet: endarterectomia carotidiană și stentul arterei carotide

Stenoza arterei carotide este una dintre complicațiile macrovasculare ale diabetului. Prezența unei leziuni stenotice aterosclerotice în artera carotidă internă extracraniană sau bulbul carotidian a fost asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral. Studiile randomizate au arătat că endarterectomia carotidiană (CEA) la pacienții selectați corespunzător cu stenoză carotidiană reduce în mod modest riscul de accident vascular cerebral în comparație cu pacienții tratați numai prin management medical.

Cu toate acestea, riscul de accident vascular cerebral la pacienții care urmează un tratament medical contemporan intens a scăzut semnificativ de la mijlocul anilor 1980. Estimări recente sugerează că riscul de accident vascular cerebral la pacienții care urmează cel mai bun tratament medical contemporan se suprapune cu cel al pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală în studiile istorice randomizate, astfel încât avantajele CEA demonstrate în studii mai vechi la astfel de pacienți sunt subiectul controversei actuale. [72, 73] Conform ghidurilor Asociației Americane de AVC, pacienții cu stenoză asimptomatică a arterei carotide ar trebui să primească intervenții în stilul de viață și tratamentul tuturor factorilor de risc vascular. CEA profilactic efectuată cu morbiditate și mortalitate mai mică de 3% este considerată utilă la pacienții foarte selecționați cu stenoză carotidiană asimptomatică (minim 60% prin angiografie, 70% prin ecografie Doppler validată).

Utilitatea stentării arterei carotide (CAS) ca alternativă la CEA la pacienții asimptomatici cu risc crescut pentru procedura chirurgicală este incertă.

Pentru prevenirea secundară a AVC la pacienții cu stenoză a arterei carotide interne de grad înalt, CEA și-a dovedit eficacitatea, dar nu a fost investigat exclusiv la pacienții cu diabet. În CEA, atât riscurile periprocedurale, cât și pe termen lung sunt mai mari la pacienții cu diabet zaharat decât fără; de exemplu, date cumulate [74] din Studiul European de Chirurgie Carotidiană (ECST) [75] și Studiul nord-american de endarterectomie carotidiană simptomatică (NASCET) [76] a constatat un risc semnificativ periprocedural de complicații de 1,45 pentru pacienții cu diabet zaharat versus fără diabet (9,7% față de 7,0%; RR 1,45; IC 95% 1,05-2,02).

Cu toate acestea, avantajele intervenției chirurgicale au fost demonstrate și la subgrupuri de pacienți cu diabet. Trei studii randomizate prospective majore (ECST, NASCET, Studiu cooperativ al afacerilor veteranilor [VACS]) [77] au demonstrat superioritatea CEA plus terapia medicală față de terapia medicală numai pentru pacienții simptomatici cu stenoză carotidiană aterosclerotică mai mare de 70% (la angiografie). Reducerea riscului absolut cu CEA pentru subgrupul de pacienți cu diabet a fost de 16% (IC 95% 6,0-27,4), mai mare decât pentru cohorta totală de studiu cu o reducere absolută de 13,5% (IC 95% 9,1-17,9).

Analiza grupată a acestor studii, incluzând mai mult de 3000 de pacienți simptomatici, a găsit o rată combinată a accidentului vascular cerebral de 30 de zile și a mortalității de 7,1% la pacienții tratați chirurgical. Există o controversă pentru pacienții cu stenoză simptomatică de 50% până la 69%. În studiul NASCET cu pacienți simptomatici cu o stenoză de 50% până la 69%, rata de 5 ani a oricărui accident vascular cerebral

ipsilateral a fost de 15,7% la pacienții tratați chirurgical comparativ cu

cu 22,2% la cei tratați medical. Astfel, pentru a preveni un accident vascular cerebral ipsilateral în timpul urmăririi de 5 ani, 15 pacienți ar trebui să fie supuși CEA. Concluziile justifică utilizarea CEA numai cu selecția corespunzătoare a cazului atunci când raportul risc/beneficiu este favorabil pentru pacient. Pacienții cu stenoză moderată (50% până la 69%) care prezintă un risc chirurgical și anestezic rezonabil pot beneficia de o intervenție efectuată de un chirurg cu abilități operatorii excelente și o rată a morbidității și mortalității perioperatorii mai mică de 6%.

CAS a apărut ca o alternativă terapeutică la CEA pentru tratamentul bolii ocluzive ale arterei carotide extracraniene simptomatice; pare a fi avantajos din cauza naturii mai puțin invazive, a scăderii disconfortului pacientului și a unei perioade mai scurte de recuperare.

Cu toate acestea, două studii randomizate, francezul EVA-3S (Endarterectomie versus angioplastie la pacienții cu stenoză carotidiană severă simptomatică) [78] și SPAȚIUL european (angioplastia percutanată susținută de stent a arterei carotide versus endarterectomie) [79] studiile, au trebuit oprite prematur din motive de siguranță și inutilitate din cauza unei rate mai mari de accident vascular cerebral de 30 de zile și a ratei mortalității în grupul CAS. În studiul EVA-3S, de exemplu, rata combinată a accidentelor vasculare cerebrale și a mortalității pe 30 de zile pentru CAS a fost de 9,6%, comparativ cu 3,9% pentru CEA, cu un RR de 2,5 pentru orice accident vascular cerebral sau deces pentru CAS în comparație cu CEA. Ambele studii au fost criticate pentru posibila experiență inadecvată și neuniformă a operatorului, care ar fi putut avea un impact negativ asupra performanței CAS și a rezultatelor clinice asociate.

Cel mai recent studiu de endarterectomie versus stent de revascularizare carotidiană [80] (CREST), în care 30% dintre pacienți aveau diabet, nu a găsit nicio diferență semnificativă în rezultatul primar compozit (rata de 30 de zile de accident vascular cerebral, deces, IM și accident vascular cerebral ipsilateral de 4 ani) la pacienții tratați cu CAS comparativ cu CEA (7,2% cu CAS față de 6,8% cu CEA; HR cu stenting, 1,91,1,1; La pacienții simptomatici, rata de accident vascular cerebral sau deces la 4 ani a fost nesemnificativ diferită - 8% cu CAS comparativ cu 6,4% cu CEA. La pacienții simptomatici, rata oricărui accident vascular cerebral periprocedural sau postprocedural ipsilateral a fost semnificativ mai mare în grupul CAS decât în grupul CEA (5,5% față de 3,2%). Cu toate acestea, la pacienții simptomatici rata IM a fost semnificativ mai mare în grupul CEA (2,3% față de 1,0%). Pentru întreaga populație studiată, s-a constatat o interacțiune calitativă semnificativă între vârstă și eficacitatea tratamentului: pentru pacienții cu vârsta peste 70 de ani, CAS a arătat o eficacitate mai mare, în timp ce pentru pacienții cu vârsta sub 70 de ani, rezultatele CEA au fost superioare (Tabelul 28-7).

În observația pe termen lung a studiului CREST, ratele de restenoză sau ocluzie după CAS sau CEA la 2 ani nu au arătat nicio diferență semnificativă, 6,0% dintre pacienții care au suferit CAS față de 6,3% dintre cei care au suferit CEA dezvoltând restenoză sau ocluzie (HR 0,90, 95% CI 0,63-1,29). Diabetul a fost cel mai puternic predictor independent de restenoză sau ocluzie după ambele proceduri, cu un risc crescut de 2,31 ori (IC 95% 1,61-3,31).

Pe baza acestor date, liniile directoare ale Asociației Americane de AVC [81] recomandă CEA pacienților cu AIT recent sau accident vascular cerebral ischemic în ultimele 6 luni și stenoză de arteră carotidă severă ipsilaterală (70% până la 99%), dacă riscul de morbiditate și mortalitate perioperatorie este estimat a fi sub 6%. Pentru un grad mai scăzut de stenoză (50% până la 69%), CEA este recomandată în funcție de factorii specifici pacientului, cum ar fi vârsta, sexul și comorbiditățile, dacă riscul de morbiditate și mortalitate perioperatorie este estimat a fi sub 6%. La pacientii cu stenoza cu un grad mai mare de 50% nu exista nicio indicatie pentru revascularizare carotidiana. Dacă se efectuează revascularizare chirurgicală, aceasta ar trebui să aibă loc în 2 săptămâni după accident vascular cerebral sau AIT. CAS este indicată ca alternativă la CEA pentru pacienții simptomatici cu risc mediu sau scăzut de complicații asociate intervenției endovasculare atunci când diametrul lumenului arterei carotide interne este redus cu mai mult de 70% la imagistica neinvazivă sau cu mai mult de 50% la angiografia cu cateter. La pacienții cu stenoză severă simptomatică (> 70%) la care stenoza este dificil de accesat chirurgical, când sunt prezente condiții medicale care cresc riscul de intervenție chirurgicală sau când există alte circumstanțe specifice, cum ar fi stenoza indusă de radiații sau restenoza după CEA, se poate lua în considerare CAS . CAS în aceste setări este considerat a fi rezonabil atunci când este efectuat de operatori cu rate stabilite de morbiditate și mortalitate periprocedurală de 4% până la 6%.

Revascularizarea mecanică a stenozei arteriale intracraniene severe

Pacienții cu un eveniment cerebrovascular recent și stenoză severă (70% până la 99%) ale arterelor intracraniene majore prezintă un risc anual ridicat de aproximativ 23% pentru AVC recurent pe teritoriul arterei stenotice, în ciuda tratamentului cu aspirină și a managementului standard al factorilor de risc vascular. Ca strategie de prevenire promițătoare, a fost sugerată angioplastia transluminală percutanată și stentarea (PTAS). Stent-ul Wingspan cu extindere automată a fost aprobat de Food and Drug Administration (FDA) pentru utilizare la pacienții cu stenoză arterială intracraniană aterosclerotică. În ciuda modului atractiv din punct de vedere mecanic și, prin urmare, fezabil de revascularizare , PTAS nu sa dovedit a fi util în comparație cu managementul medical agresiv al unei astfel de stenoze intracraniene . Studiul privind stentarea și managementul medical agresiv pentru prevenirea accidentului vascular cerebral recurent în stenoza intracranienă (SAMM-PRIS) [82] a încercat să depășească această incertitudine, dar înscrierea a fost oprită după 451 de pacienți randomizați din cauza riscului ridicat de accident vascular cerebral sau deces în decurs de 30 de zile de la înscrierea în brațul PTAS în raport cu brațul medical. Dintre participanți, 46% aveau diabet de tip 2. Rata de accident

TABLE 28-7 Endpoint Events According to Treatment Group in the CREST Trial

	PERIPROCEDURAL PERIOD			FOUR-YEAR STUDY PERIOD (INCLUDING PERIPROCEDURAL PERIOD)		
	CAS	CEA	HR for CAS versus CEA (95% CI)	CAS	CEA	HR for CAS versus CEA (95% CI)
Death	0.7%	0.3%	2.25 (0.69-7.30)	11.3	12.6	1.12 (0.83-1.51)
Any Stroke	4.1%	2.3%	1.79 (1.14-2.82)	10.2	7.9	1.40 (1.04-1.89)

vascular cerebral sau deces la 30 de zile a fost de 14,7% în grupul PTAS (accident vascular cerebral nefatal, 12,5%; accident vascular cerebral fatal, 2,2%) de aproape trei ori mai mare decât în grupul gestionat medical, cu 5,8% (accident vascular cerebral nefatal, 5,3%; deces fără accident vascular cerebral, 0,4%). După 30 de zile, accidentul vascular cerebral pe același teritoriu cerebral a avut loc la 13 pacienți din fiecare grup. O analiză a

Pacienții și factorii procedurali care ar fi putut fi asociați cu evenimentele cerebrovasculare periprocedurale în studiu au constatat că diabetul a fost unul dintre factorii majori care au fost asociați semnificativ cu evenimentele ischemice, cu un OR de 4,5 (95% CI 1,3-16,1) asociat cu diabetul. Pe baza acestui studiu, în stenoza intracraniană severă, se recomandă următoarea compoziție de management medical agresiv: aspirina în doză de 325 mg/zi; clopidogrel în doză de 75 mg/zi în primele 90 de zile după evenimentul incident; gestionarea - factorilor de risc primari, cum ar fi TAS crescută și niveluri crescute ale colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL); și gestionarea factorilor de risc secundari (diabet zaharat, niveluri crescute de lipoproteine cu densitate mare (non-HDL), fumat, exces de greutate și exerciții fizice insuficiente) cu ajutorul unui program de modificare a stilului de viață. Țintele corespunzătoare de intervenție au fost TAS mai mică de 140 mm Hg (< 130 mm Hg la pacienții cu diabet zaharat) și un nivel de colesterol LDL mai mic de 70 mg/dl. Astfel, stentarea în stenoza intracraniană nu poate fi recomandată în acest moment.

HIPOGLICEMIE ȘI AVC

Creierul este afectat direct și rapid de o scădere critică a glicemiei, deoarece metabolismul său se bazează exclusiv pe aportul de glucoză. În acest context, se consideră că episoadele repetate de hipoglicemie severă contribuie la dezvoltarea declinului cognitiv și a demenței, din cauza efectului lor neurotoxic cumulativ (vezi discuția ulterioară despre diabet ca factor de risc vascular pentru tulburări cognitive și demență).

Cu toate acestea, hipoglicemia poate provoca, de asemenea, evenimente vasculare cerebrale adverse. Hipoglicemia acută provoacă modificări fiziologice profunde care afectează sistemul cardiovascular și mai mulți parametri hematologici, ca urmare a activării simpatoadrenale și a secreției hormonale contrareglatoare . Multe dintre aceste răspunsuri au un rol important în protejarea creierului de neuroglicopenie, prin modificarea fluxului sanguin regional și prin promovarea modificărilor metabolice care vor restabili glicemia la normal. Unele dintre aceste efecte sunt potențial fiziopatologice, iar la persoanele cu diabet care nu au dezvoltat încă funcția dis endotelială, ele pot avea un impact negativ asupra sistemului vascular care este deja deteriorat. Modificările acute hemodinamice și hematologice pot crește riscul de ischemie tisulară localizată , iar evenimentele vasculare majore pot fi cu siguranță precipitate de hipoglicemia acută. Acestea includ - ischemia miocardică și cerebrală și ocazional infarctul. Mecanismele posibile care stau la baza acestor efecte cerebrale induse de hipoglicemie includ modificări hemoreologice, activarea celulelor albe, vasoconstricție și eliberarea de - mediatori inflamatori și citokine. Prin urmare, se sugerează că hipoglicemia acută și repetată ar putea agrava complicațiile vasculare cerebrale asociate cu diabetul zaharat prin ameliorarea modificărilor vasculare și proembolice aterosclerotice. [83]

DIABET ȘI AVC ACUT - HIPERGLICEMIE POST AVC

Epidemiologia și definiția hiperglicemiei post-accident vascular cerebral

Dacă se analizează caracteristicile pacientului în studiile de accident vascular cerebral acut, aproximativ o cincime dintre pacienți au diabet. Prevalența DZ variază de la 10,6% (studiul MAST-E) la 24,4% (studiu SAINT-II,; studiu CLASA]). În studiul amplu al trombolizei sistemice în accidentul vascular cerebral ischemic acut, ECASS-3), prevalența diabetului zaharat a fost de 15,7%. [84] Alte date epidemiologice sugerează că prevalența diabetului zaharat este de 10% până la 20% în rândul populațiilor de pacienți cu AVC acut, fără a ține seama de un număr de cazuri nediagnosticate de diabet care trebuie de asemenea presupuse.

Hiperglicemia post AVC apare nu numai în faza acută de AVC la pacienții cu DZ preexistent, ci și la pacienții fără diagnostic prealabil de diabet. PSH poate apărea în toate subtipurile de accident vascular cerebral. Frecvența găsită în diferite studii depinde de următoarele:

1 Definirea pragului de hiperglicemie (glucoza a jeun de la 6,0 mmol/L la 7,8 mmol/L)
2 Definiția duratei perioadei acute post-accident vascular cerebral (12 până la 96 de ore)
3 Frecvența testării glicemiei (test unic la internare versus teste unice repetate versus monitorizarea continuă a glicemiei)
4 Starea nutrițională a pacienților (fără nutriție versus nutriție enterală versus nutriție intravenoasă)

Cu o valoare limită a glucozei de 7,0 mmol/L, frecvența PSH este de aproximativ 40% până la 50%, [85,86] cel puțin de două ori mai mare decât prevalența diabetului la pacienții cu AVC. Într-un studiu cu monitorizare continuă a glicemiei, Allport și colegii săi au reușit să demonstreze că PSH poate avea o progresie dinamică. După un vârf inițial, nivelurile de glucoză din sânge au scăzut aproximativ 14 până la 16 ore mai târziu; aceasta a fost urmată de un al doilea vârf de hiperglicemie 48 până la 69 de ore mai târziu. [85] Studii mai recente, [87,88] cu toate acestea, nu a putut arăta această dinamică „cu două vârfuri”. Au fost prezentate diferite modele în ceea ce privește latența și durata PSH, și anume vârfurile PSH „inițiale” sau „întârziate”, precum și hiperglicemia permanentă. Distribuția modelului PSH a variat semnificativ între pacienții cu și fără diabet; în timp ce pacienții cu diabet au avut mai frecvent hiperglicemie permanentă , pacienții fără diabet au avut mai frecvent vârfuri inițiale ale PSH (Tabelul 28-8). [88] Doar 15% dintre pacienții cu diabet, dar 70% dintre cei fără diabet au prezentat o stare normoglicemică permanentă în 24 de ore după accident vascular cerebral.

Această posibilă variabilitate a PSH-ului de-a lungul timpului explică faptul că frecvențele și modelele PSH în diferite studii depind de timpii respectivi de măsurare a glucozei. Acest lucru face dificilă interpretarea și compararea diferitelor studii.

Cauzele hiperglicemiei post-accident vascular cerebral

Dacă se iau ratele de prevalență descrise anterior, jumătate dintre pacienții cu PSH au o tulburare preexistentă a glucozei

TABELUL 28-8 Distribuția pacienților cu și fără diabet în cele patru modele de progresie ale hiperglicemiei post-accident vascular cerebral

	DIABET (n = 161) N(%)	FĂRĂ DIABET (n = 587) N(%)
Hiperglicemie inițială	21 (13%)	79 (13%)
Hiperglicemie după 24 de ore	16 (10%)	54 (9%)
Hiperglicemie persistentă	100 (62%)	46 (8%)
Normoglicemie persistentă	24 (15%)	408 (70%)

Date de la Yong M, Kaste M: Dinamica hiperglicemiei ca predictor al rezultatului accidentului vascular cerebral în studiul ECASS-II, *Stroke* 39:2749-2755, 2008.

metabolismul, cum ar fi diabetul sau prediabetul. În diabetul nepreexistent, o cauză postulată a PSH este o „hiperglicemie de stres" neuro- metabolică cu activarea axei hipotalamus-hipofizo-suprarenal (HPA) cu eliberarea de cortizol și adrenalină și glicoliză și gluconeogeneză ulterioară. [89] Cu toate acestea, această teorie poate fi prea globală și simplificată. Există constatări endocrinologice contradictorii cu referire la „postulatele stresului", deoarece unele studii nu au putut dovedi pretinsul metabolism al stresului. [90]

Neurotoxicitatea în hiperglicemia post-accident vascular cerebral

Constatările cu privire la mecanismele de afectare neuronală ale PSH sunt în principal rezultatul unor studii experimentale efectuate pe animale și al câtorva examinări ale pacienților cu imagistica cerebrală funcțională. Acestea au arătat că nu există un singur mecanism de deteriorare, ci mai degrabă există o coacțiune și o interacțiune a diferitelor efecte „neurotoxice". Tabelul 28-9 rezumă posibilele mecanisme directe și indirecte de afectare neuronală prin hiperglicemie în timpul fazei acute a accidentului vascular cerebral ischemic. [91–93]

Hiperglicemia post-accident vascular cerebral ca un predictor global de rezultat negativ

La modelele animale, amploarea hiperglicemiei în ischemia cerebrală acută a determinat mărimea leziunilor cerebrale și mortalitatea. În studiile pe pacienți, impactul prognostic negativ al hiperglicemiei a fost identificat după ajustarea pentru alte variabile, cum ar fi vârsta, severitatea și amploarea accidentului vascular cerebral. [94] O meta-analiză bazată pe 32 de studii clinice [95] a constatat o creștere relativă de 93% a ratei de mortalitate în spital sau la 30 de zile la pacienții cu PSH la internare (OR neajustat 1,93; IC 95% 1,15-3,24). Este interesant de observat că efectul negativ al PSH în studiile clinice a fost mai scăzut la pacienții cu diabet zaharat, cu un OR neajustat nesemnificativ pentru spitalizare sau 30 de zile.

TABELUL 28-9 Mecanisme de afectare hiperglicemică în accidentul vascular cerebral ischemic acut

Toxicitatea parenchimului (metabolism anaerob/glucoză)	Acidoza Acumularea de lactat fluxului de calciu celular dependent de receptorul NMDA Inflamație Creșterea formării de radicali liberi Expresie crescută a matricei metaloproteinaza 9 (MMP-9)
Leziuni vasculare și defect de perfuzie	Disfuncția endotelială Reactivitate redusă a vaselor Inflamație Stare protrombotică - de exemplu, activarea inhibitorului 1 al activatorului de plasminogen (PAI-1) Productie redusa de NO
Deteriorarea barierei - hematoencefalice	Formarea edemului Rata crescută de hemoragie
Efecte non-cerebrale	Sistemul imunitar Schimbarea echilibrului fluidelor Întreruperea perfuziei periferice
Consecințele deficitului de insulină	Creșterea formării de acizi grași liberi cu efect protrombotic și reducerea reactivității vaselor

MMP-9 = Metaloproteinaza matricei 9; NMDA = N-metil- D -aspartat; PAI-1 = inhibitor 1 al activatorului de plasminogen.

mortalitate de 1,3 (95% CI 0,49-3,43), comparativ cu cei fără diabet, cu un OR de 3,07 (95% CI 2,5-3,79). În ciuda eterogenității mari a studiilor care au făcut parte din această meta-analiză, chiar și după analizele de subgrup, valoarea predictivă negativă a PSH la pacienții fără diabet zaharat a rămas stabilă, cu un risc crescut de 41% pentru un rezultat clinic nefavorabil într-un grup relativ omogen de pacienți cu ischemie cerebrală (OR 1,41; IC 1,736). Chiar și studii mai recente, cum ar fi unul efectuat la Clinica Mayo, [96] a constatat că nivelurile de glucoză de peste 7,2 mmol/L au condus la o progresie clinică semnificativ mai severă a accidentului vascular cerebral și a fost asociată cu un risc de mortalitate de 2,3 ori mai mare. Chiar și în acest studiu, PSH-ul la pacienții fără diabet a avut un efect negativ semnificativ mai mare decât la cei cu diabet; creșterea mortalității asociate cu PSH a fost de 3,4 ori la pacienții nediabetici, comparativ cu 1,6 ori la pacienții cu diabet. Datele din registrul Gruppo Italiano di Farmacoepidemiologia nell'Anziano (GIFA) pentru accidente vasculare cerebrale au permis extragerea PSH ca un predictor negativ semnificativ pentru mortalitatea spitalicească, cu un OR semnificativ de 1,066 (95% CI 1,028-1,104). În ceea ce privește prognosticul cognitiv, PSH sa dovedit a fi predictiv nenegativ, ceea ce a fost confirmat de un alt studiu care s-a ocupat exclusiv de această întrebare; cu toate acestea, numărul de cazuri de 113 este scăzut. [97]

În general, implicațiile negative ale PSH nu au fost studiate în mod specific cu privire la diferitele tipuri de accident vascular cerebral. Cu toate acestea, există indicii că PSH nu are neapărat un efect nefavorabil în infarctele lacunare mici sau chiar ar putea fi favorabil din punct de vedere al prognosticului. Analiza populației de pacienți care participă la studiile cu neuroprotectorul lubeluzol (LUB-INT-9 și LUB-INT-5]) [98] au arătat că nivelurile de glucoză peste 8 mmol/L în decurs de 6 ore după evenimentul de accident vascular cerebral au coincis cu infarcte mai mari cu un rezultat funcțional mai scăzut așteptat (OR 0,60; 95% IC 0,41-0,88), în timp ce în ischemia lacunară șansa pentru un rezultat funcțional bun a fost de aproape trei ori mai bună (OR 1,91-70; 1,91%-70). Cu toate acestea, această corelație pozitivă a devenit negativă cu niveluri mai mari de glucoză (> 12 mmol/L) (Fig. 28-5).

Studiul observațional multicentric prospectiv spaniol Glycemie in Acute Stroke (GLIAS) [99] a examinat întrebarea referitoare la o valoare prag predictivă critică a PSH la 476 de pacienți cu AVC acut cu niveluri medii de glucoză de 7,6 ± 3,2 mmol/L și a demonstrat o valoare limită predictivă calculată statistic de 8,6 mmol/L, atât inițial, cât și în primele 48 de ore, care a prezis diferențial un rezultat bun și 3 luni proaste. După ajustarea statistică multivariabilă, orice hiperglicemie peste această valoare limită a fost asociată cu un risc de progresie nefavorabilă care a fost de 2,7 ori mai mare (95% CI 1,42-5,24) și un risc de mortalitate care a fost de 3,8 ori mai mare (95% CI 1,79 8,10). Nu au existat diferențe între cei cu și fără diabet zaharat. Această corelație ar putea fi demonstrată nu numai în infarctele mai mari, ci și în cele mai mici. În cele din urmă, dovezile disponibile în prezent sunt contradictorii în ceea ce privește semnificația nivelurilor crescute izolate de glucoză în comparație cu creșterile continue.

Influența diabetului zaharat asupra tratamentelor pentru accident vascular cerebral acut

Diabetul și PSH au fost legate de o eficacitate mai scăzută a trombolizei intravenoase cu alteplază în accidentul vascular cerebral ischemic

VI

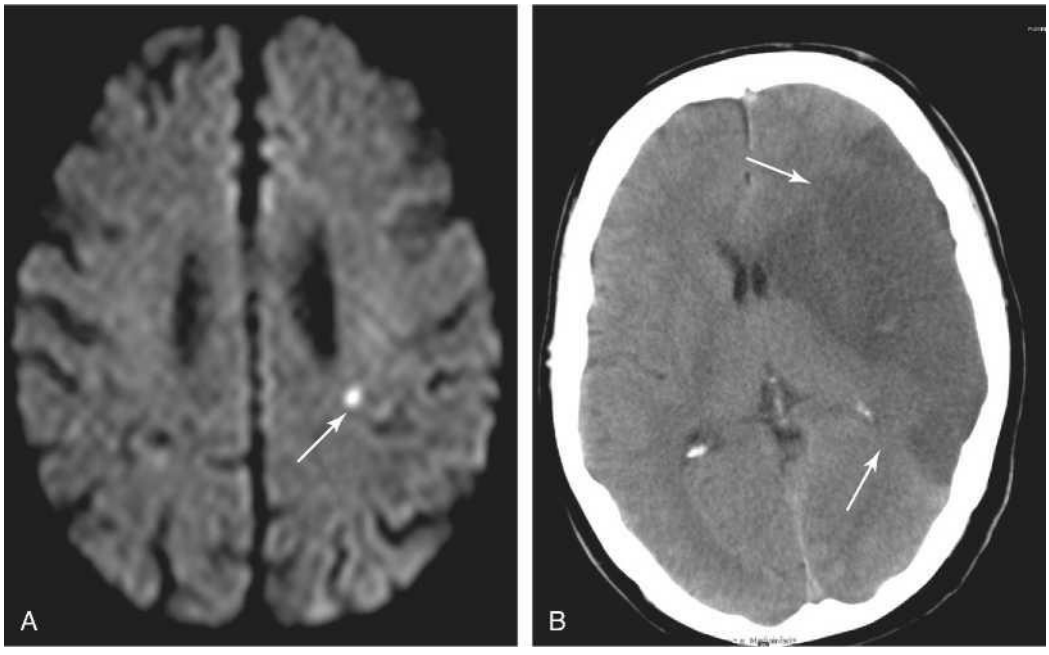


FIGURE 28-5 In small lacunar infarctions (A, white dot in the diffusion-weighted magnetic resonance imaging scan; white arrow), poststroke hyperglycemia has a less negative effect on functional outcome than in large territorial infarctions (B, large, dark gray infarction demarcation between the two white arrows in the computed tomography scan).

pacienți, care rezultă atât din rate mai scăzute de recanalizare, cât și din rate crescute de complicare a hemoragiei intracerebrale simptomatice (SICH). [100, 101]

Într-o analiză multivariabilă a 16.049 de pacienți din SITS-ISTR (Registrul Stroke) a pacienților cu tromboliză, [102] creșterea nivelului de glucoză din sânge a fost asociată independent, liniar și semnificativ cu o mortalitate și dizabilitate mai mari și cu un risc crescut de SICH. În special, glucoza din sânge de la 181 la 200 mg/dL a fost asociată cu un nivel de risc crescut de trei ori de SICH în comparație cu nivelul de referință al normoglicemiei. Tendințele de asociere între glicemia și rezultate au fost similare la pacienții cu diabet (17% din cohortă) sau fără astfel de antecedente, cu excepția mortalității și SICH, în care asocierea nu a fost semnificativă statistic la pacienții cu diabet (mortalitate $P = 0,23$; SICH $P = 0,06$).

În Europa, pacienții cu PS și DZ concomitent au fost excluși de la tratament cu aprobarea trombolizei intravenoase sistemice cu alteplază. Din cauza incertitudinii raportului beneficiu-risc la pacienții cu diabet, tromboliza este adesea oprită la mulți astfel de pacienți. O analiză a 29.500 de pacienți din SITS-ISTR [103] în comparație cu controalele netrombolizate din registrul Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA), inclusiv 18,5% cu diabet zaharat, a găsit un rezultat funcțional semnificativ cu 45% mai bun (măsurat prin modificarea distribuției scorului modificat de la Scala Rankin de la 0 la 6) la pacienții trombolizați în comparație cu controalele în rândul subgrupului de pacienți cu rezultate mai bune = SAU ajustate . 1,45 [95% CI 1,30 1,62]). Acest grad de beneficiu este comparabil cu relația de rezultat dintre tromboliza și grupurile de control în rândul pacienților fără diabet (OR pentru un rezultat mai bun cu tromboliza = 1,53; IC 95% 1,42-1,63). Prin urmare, rezultatele cu tromboliza sunt mai bune decât controalele în rândul pacienților cu diabet, indicând nicio justificare statistică pentru excluderea pacienților cu diabet care altfel sunt eligibili să primească terapie trombolitică în accidentul vascular cerebral ischemic acut.

Tratamentul hipoglicemic al hiperglicemiei post-accident vascular cerebral

Fezabilitatea controlului glicemic în hiperglicemia post-accident vascular cerebral

Nu există un consens în ceea ce privește cel mai bun tip de control glicemic, cea mai bună metodă de realizare și monitorizarea necesară în cadrul unui AVC acut. Cursul fluctuant menționat al PSH include riscul de hipoglicemie indusă atunci când se încearcă un control strict. Tipul de administrare a insulinei a fost diferit în studiile raportate; de exemplu, în timp ce infuzii intravenoase de glucoză-insulină-potasiu (GIK) au fost administrate în studiul de intervenție Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK), [104] alte studii au folosit rate eșalonate de perfuzie a insulinei în NaCl 0,9% aplicate strict în funcție de nivelurile de glucoză măsurate, sau au folosit 5% glucoză sau insulină în doze individuale de bolus intravenos. Un studiu din Glasgow care a implicat 13 pacienți [105] a arătat fezabilitatea de bază a unei scăderi stricte a valorilor crescute cu aproximativ 1 până la 2 mmol/L cu un singur eveniment hipoglicemic observat. Nu a existat nicio corelație între un control mai bun al glicemiei și orice succes clinic; cu toate acestea, numărul de pacienți a fost în mod clar prea mic pentru a aborda o astfel de întrebare. În studiul ACEST), [95] care a comparat 46 de pacienți diabetici cu un nivel de glucoză mai mare de 8,3 mmol/L tratați timp de 72 de ore cu o perfuzie intravenoasă agresivă de insulină (N = 31; valoarea țintă a glucozei < 7,2 mmol/L) cu controlul convențional al glicemiei cu utilizarea de insulină subcutanată (N = 15; glucoză < 15 mmol/1), atinge valoarea țintă de glucoză < 7,2 mmol/L. nivelurile au fost semnificativ mai scăzute în grupul supus controlului strict țintit (7,4 mmol/L) decât în grupul tratat subcutanat (10,5 mmol/L). Cu toate acestea, 11 pacienți (35%) au devenit hipoglicemici în grupul tratat agresiv, iar patru dintre ei (13%) au fost simptomatici; nu a apărut nicio hipoglicemie la lotul de pacienți supuși controlului convențional al glicemiei (N = 15). În plus, numărul de pacienți nu a permis evaluarea nici un efect clinic scăzut asupra prognosticului din acest grup. Un mai recent

studiul [106] a concluzionat că controlul glicemiei cu diferite regimuri a fost dificil de realizat, în special regimurile postprandiale din cauza alimentației discontinue. Această demonstrație a demonstrat că, practic, este posibil să scadă nivelurile de glucoză din sânge la un interval normal cu terapie agresivă cu insulină intravenoasă în primele 24 până la 72 de ore după un infarct ischemic; totuși, consecința este un număr nu nesemnificativ de evenimente de hipoglicemie. Deși nu au fost evidente consecințe clinice negative de durată ale hipoglicemiei, pare imperativ să se monitorizeze îndeaproape nivelurile de glucoză.

Controlul strict al glicemiei îmbunătățește rezultatul în hiperglicemia post-accident vascular cerebral?

Recomandările anterioare de scădere a nivelului crescut de glucoză în timpul fazei acute a unui accident vascular cerebral urmează speculațiile plauzibile că controlul unui factor de risc predictiv clar negativ ar trebui să conducă la o îmbunătățire a prognosticului clinic . Cu toate acestea, până în 2007 au existat date insuficiente din studii mari prospective randomizate cu obiective clinice pentru a confirma această ipoteză. Acest decalaj a fost cel puțin parțial închis de studiul GIST-UK, [104] care nu s-a putut dovedi un efect final pozitiv al unei strategii de control al glicemiei orientate pe valoarea țintă și ale cărei rezultate conduc la mari controverse cu privire la consecințele practice desprinse din date. În grupul de tratament activ (perfuzie cu GIK) a fost atinsă o glicemie medie de 0,57 mmol/L, comparativ cu pacienții tratați numai cu soluție salină fiziologică; cu toate acestea, nu au existat diferențe între grupuri în ceea ce privește obiectivele primare sau secundare. Este interesant că chiar și în grupul cu perfuzie cu NaCl, nivelurile de glucoză din sânge au scăzut semnificativ, ceea ce poate să corespundă progresiei spontane a PSH (Fig. 28-6). În plus, brațul de intervenție a arătat valori semnificativ mai mici ale PAS - în medie cu 9 mm Hg mai mici.

Primele răspunsuri la studiu au pus sub semnul întrebării eficacitatea controlului global al glicemiei. Cu toate acestea, o serie de limitări și probleme metodologice ale studiului GIST-UK merită luate în considerare. În 2005, a fost întreruptă după 7 ani de recrutare după ce au fost incluși doar 933 de pacienți în loc de cei 2355 de pacienți planificați, ceea ce a subminat puterea statistică a studiului. În plus, intervenția a fost relativ întârziată la inițierea ei, iar controlul glicemiei atins nu a fost foarte pronunțat – cu doar 0,57 mmol/L mai mic într-o populație cu PSH inițial moderat. În plus, neintenționat scăderea tensiunii arteriale în brațul de tratament activ ar putea avea un efect negativ asupra obiectivelor. Prin urmare, rezultatele nu sunt în măsură să contrazică ținta generală a unui control glicemic ambițios, inclusiv evitarea hipoglicemiei.

Controversele controlului glicemic în accidentul vascular cerebral acut sunt similare cu cele aflate în desfășurare în contextul managementului pacienților de terapie intensivă chirurgicală și medicală. Dacă rezultatele clare ale unei reduceri de 34% a mortalității prin control glicemic strict în studiul uniccentric de la Universitatea din Leuven [107] a condus inițial la propagarea utilizării unui astfel de management intensiv al glucozei, apoi rezultate mai noi, în care controlul glicemic strict cu o valoare țintă atinsă de 4,5 până la 6,0 mmol/L [108] s-au dovedit dezavantajosi, au pus la îndoială valoarea controlului glicemic strict. Cu toate acestea, pentru tratamentul accidentelor vasculare cerebrale acute, rezultatele studiului GIST nu pot însemna că scăderea nivelului de glucoză la un pacient care a suferit un accident vascular cerebral acut este discreditată la nivel global ca fiind superfluă . În legătură cu aceasta, poate fi deja observată o tendință către un astfel de comportament laissez-faire. Rezultatul GLIAS este [99] permit specularea că există o curbă în formă de U de corelare între prognostic și nivelul glicemiei. În consecință, atât valorile hipoglicemice, cât și cele aproape hipoglicemice ar fi la fel de predictive negative ca și valorile semnificativ hiperglicemice, iar cel mai bun prognostic ar fi în intervalele moderat hiperglicemice și normoglicemice. Dacă ipoteza unei astfel de corelații ar fi testată prospectiv , rămâne plauzibil că scăderea nivelului de glucoză de la intervalul moderat hiperglicemic la intervalul hipoglicemic ar avea un efect negativ, în timp ce intervențiile pentru scăderea hiperglicemiei la hiperglicemie mai puțin severă sau la normoglicemie ar putea avea un efect favorabil asupra rezultatelor clinice . Este probabil ca eficacitatea controlului glicemic să fie dependentă decisiv de calitatea monitorizării glicemiei și de evitarea hipoglicemiei.

Recomandările ghidurilor din Europa față de Statele Unite diferă în detalii, totuși, ambele sunt de acord într-o manieră defensivă cu o astfel de presupunere plauzibilă. Organizația Europeană pentru AVC (ESO) recomandă scăderea nivelului de glucoză cu insulină dacă valorile depășesc 10 mmol/L (180 mg/dL), în timp ce Asociația Americană pentru AVC preferă o intervenție dacă valorile depășesc 140 mg/dL (aproximativ 7,8 mmol/L). Problema acestor recomandări este că, deși sugerează o

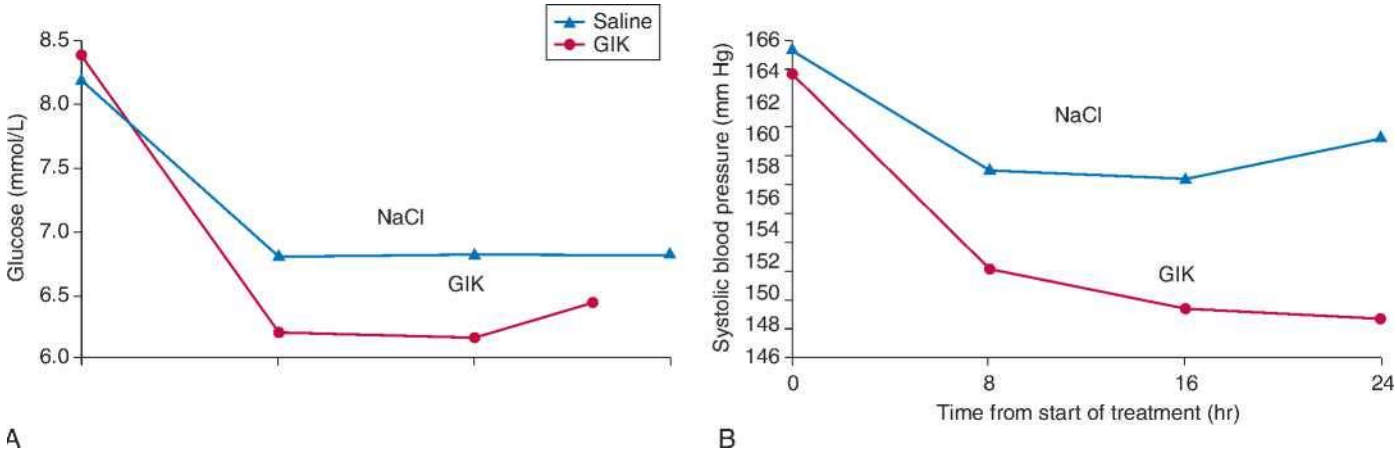


FIGURE 28-6 Mean glucose levels (A) and systolic blood pressure values (B) initially and 8, 16, and 24 hours later in both study arms of the GIST-UK study. GIK = Glucose- potassium-insulin infusion. *(Modified from Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al: Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). Modified from* Lancet Neurol *6:397-406, 2007.)*

limita superioară de intervenție pentru inițierea intervenției și pledează pentru evitarea hipoglicemiei, niciuna dintre liniile directoare nu sugerează un interval țintă de glucoză. Acum, s-ar putea presupune că pragurile de intervenție recomandate sunt prea mari și succesul intervenției depinde decisiv de evitarea hipoglicemiei; cu toate acestea, datele din studiile clinice sunt insuficiente pentru a afirma o astfel de abordare.

DIABETUL CA FACTOR DE RISC VASCULARES PENTRU DETERMINAREA COGNITIVĂ ȘI DEMEnță

Deoarece diabetul de tip 2 dublează riscul de accident vascular cerebral, iar accidentul vascular cerebral singur provoacă afectare cognitivă prin leziuni cerebrale relevante pentru cogniție strategică la aproximativ 20% dintre pacienți, este de așteptat o asociere statistică și clinică între diabet și tulburări cognitive. Cu toate acestea, creierul pacienților cu diabet zaharat, pe lângă faptul că prezintă o patologie cerebrovasculară evidentă, poate fi afectat și de patologia cerebrală neurodegenerativă, ducând la demență. Deși influența diabetului asupra funcției cognitive a fost sugerată încă din anii 1930 și de atunci s-au făcut un număr mare de studii în acest domeniu, nu a apărut un consens cu privire la rolul diabetului în dezvoltarea demenței sau dacă controlul optim al glicemiei produce un efect protector. În general, asocierea dintre diabetul de tip 2 și demență pare să fie mai puternică pentru VD decât pentru AD, dar aceste observații sunt inconsistente.

Definiție și epidemiologie

Diabetul de tip 2 afectează în mod disproporționat adulții în vârstă la care demența este, de asemenea, o afecțiune comună. Studii mari la nivel de populație care examinează persoanele cu vârsta mai înaintată (> 70 de ani) demonstrează că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sunt suprareprezentați în rândul persoanelor cu demență. Demența este una dintre cele mai devastatoare boli ale vieții târzii; Se estimează că aproximativ 4,6 milioane de cazuri noi de demență apar în întreaga lume an, iar prevalența demenței este de așteptat să se multiplice până în anul 2050 în Statele Unite.

AD este cea mai comună formă de demență, reprezentând aproximativ 80% din toate cazurile, urmată de VD. Așa-numita „demență mixtă” descrie o combinație de caracteristici clinice și radiologice ale AD și VD. Proporția acestor tipuri majore de demență depinde de criteriile utilizate pentru diferențiere, care variază foarte mult. Diabetul a fost legat nu numai de imaginea completă a demenței, ci și de forme mai subtile de afectare cognitivă sub pragul demenței , definite prin teste neuropsihologice. Persoanele cu deficiențe cognitive ușoare prezintă un risc crescut de a dezvolta demență, deși ratele de conversie raportate variază de la 1% la 25% sau mai mult pe an. [109] De asemenea, determinarea deficitelor cognitive și diagnosticarea tipului de demență nu sunt întotdeauna ușoare. Astfel, granițele dintre deficitul cognitiv, demența precoce și stadiile mai severe ale demenței sunt uneori dificil de discernător.

DM este asociat cu disfuncția cognitivă și a fost legată de declinul cognitiv accelerat la adulții în vârstă, dezvoltarea unei deficiențe cognitive ușoare și riscul crescut de demență, incluzând atât AD, cât și VD (Fig. 28-7).

Asocierea dintre DZ și riscul de afectare cognitivă ușoară și demență este robustă și, de asemenea, diabetul pare să crească riscul de progresie de la o astfel de afectare la demență.

Studii clinice

Declinul cognitiv la pacienții fără dement cu diabet a fost studiat în mai multe studii transversale caz-control. Cei mai mulți dintre ei prezintă performanțe cognitive mai slabe la pacienții din grupele de vârstă între 50 și 80 de ani cu diabet de tip 2, comparativ cu controalele potrivite pentru vârstă, gen și educație, în ceea ce privește diferitele caracteristici cognitive, cum ar fi memoria verbală, viteza de procesare a informațiilor, percepția, vizuoconstrucția, atenția limbajului și funcționarea executivă. [110] Bazat pe populație transversală

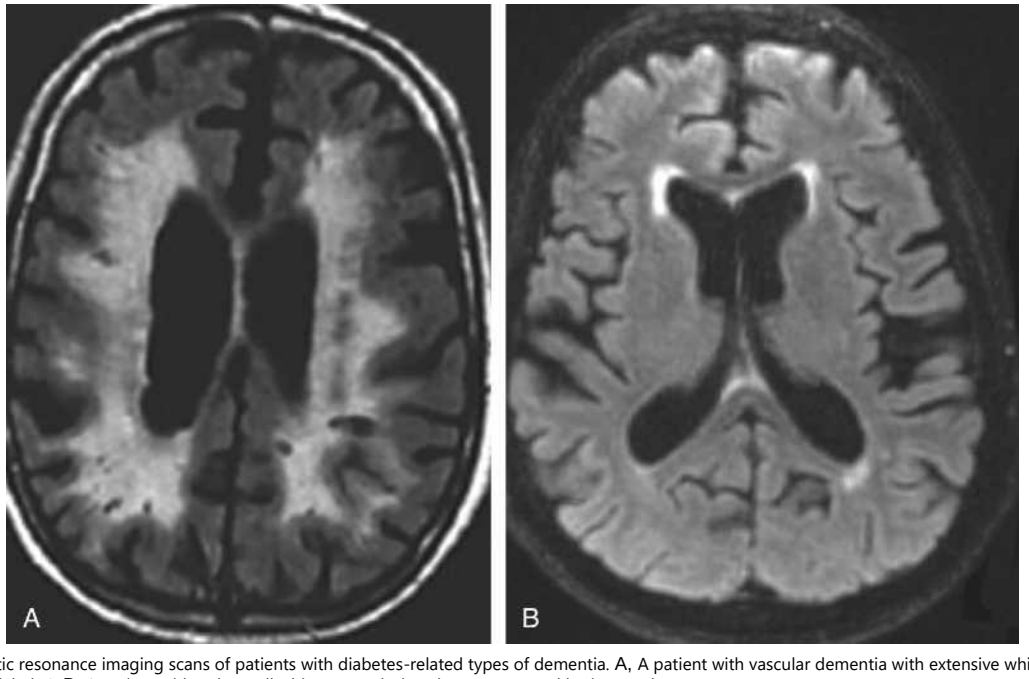


FIGURE 28-7 Magnetic resonance imaging scans of patients with diabetes-related types of dementia. A, A patient with vascular dementia with extensive white matter lesion and lacunar infarctions *(black holes).* B, A patient with only small white matter lesions but pronounced brain atrophy.

studii de cohortă, cum ar fi ARIC [111] și studiul Framingham [112] au raportat constatări similare cu cele din majoritatea studiilor caz-control. Se pare că există un risc de 1,5 ori mai mare pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 pentru dezvoltarea unei tulburări cognitive ușoare. [113] Cu toate acestea, nu toate studiile au observat diferențe semnificative în ceea ce privește performanța cognitivă între pacienții cu diabet zaharat și martorii, în ciuda testelor cognitive elaborate și a eșantionului de dimensiuni relativ mari. [114]

Unele studii longitudinale mari care au examinat impactul diabetului zaharat asupra funcției cognitive au raportat declin cognitiv pe o perioadă medie de 5 ani, care a depășit efectele îmbătrânirii normale cu un factor de 1,5 până la 2,17. [115] Cu toate acestea, în majoritatea studiilor, doar un număr limitat de rezultate ale testelor cognitive a fost afectat, iar mărimile absolute ale diferențelor observate au fost mici și clar distincte de rata de declin tipică pentru afecțiuni patologice precum AD. Alte studii nu au observat declin cognitiv accelerat la pacienții cu diabet de tip 2. [115] Luate împreună, concluziile acestor studii arată scăderi relativ subtile ale funcționării cognitive, care progresează lent în timp.

Cu toate acestea, conform rezultatelor unei revizuiri sistematice a unui număr mare de studii, diabetul de tip 2 este un factor de risc pentru afectarea cognitivă care trece pragul demenței. [116, 117] Diabetul de tip 2 este asociat cu un risc crescut de VD de două ori până la patru ori și cu un risc crescut de AD de 1,5 până la 2 ori. Cu toate acestea, în studii, diferențierea între subtipurile de demență ale VD și AD este dificilă, mai ales când se bazează doar pe un diagnostic clinic. Mai mult, mulți pacienți pot fi afectați atât de patologia vasculară, cât și de cea neurodegenerativă. [118] Pe baza acestor cifre, 6% până la 8% din toate cazurile de demență târzie ar fi atribuite diabetului de tip 2. Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au fost suprareprezentați cu un factor de 1,5 până la 2 în subgrupe de persoane mai în vârstă (cu vârsta de 65 de ani și peste) cu deficite cognitive severe. [113]

În unele studii longitudinale, o durată mai lungă a diabetului zaharat și niveluri mai ridicate de HbA1c au fost predictori pentru o dezvoltare mai rapidă a declinului cognitiv. [113, 116]

Ca și în cazul relației dintre anomaliile metabolice prediabetice și accidentul vascular cerebral, scăderile cognitive au fost găsite și în stadiile prediabetice și escortele sale de risc vascular, cum ar fi hiperinsulinemia, toleranța afectată la glucoză și MetS. Toate sunt asociate cu un risc crescut de aproximativ 1,5 până la 2 ori de a dezvolta tulburări cognitive sau demență. [113, 117, 119]

În mod similar, ca și în relația dintre diabet și accident vascular cerebral, factorii de risc vascular suplimentari și predispozițiile care sunt asociate cu diabetul de tip 2 (de exemplu, hipertensiune arterială, dislipoproteinemie, depresie, accident vascular cerebral, genetică, caracteristici demografice și stil de viață) pot modula sau media funcționarea cognitivă. Un studiu longitudinal, de exemplu, a constatat că funcționarea cognitivă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a fost legată de expunerea pe termen lung la hipertensiune , chiar și în stadiile prediabetice. [120] Într-un grup de pacienți de vârstă mijlocie cu diabet, dislipidemia a fost asociată cu o performanță mai slabă a memoriei declarative. [121] Mulți dintre acești factori de risc asociați diabetului sunt interrelaționați și, prin urmare, rămâne dificil de evaluat impactul exclusiv al diabetului diferențiat de ceilalți factori de risc asupra cogniției.

Predispoziția genetică ar putea contribui la asocierea dintre diabetul de tip 2, scăderile cognitive și demența. Cel mai larg examinat factor de risc este alela apolipoproteina E (apo E) ε 4, un factor de risc important pentru BCV și AD cu debut tardiv în populația generală. Unele studii au arătat efecte de interacțiune între diabetul de tip 2 și alela apo E ε 4, agravând și mai mult riscul asociat diabetului de declin cognitiv și demență, [113.] în timp ce alții nu au putut confirma o astfel de interacțiune. [122] O altă relație genetică între diabetul de tip 2 și AD poate fi mediată de enzima de degradare a insulinei, care degradează atât insulina, cât și beta-amiloid, componenta principală a plăcilor de amiloid și semnul patologic al AD. Variațiile genei enzimei de degradare a insulinei au fost asociate cu un risc crescut de diabet de tip 2 și AD. [123] Este interesant de observat că aceste asocieri au fost observate numai la indivizi care nu poartă alela apo E ε 4.

Studii de imagistică cerebrală

Studiile imagistice ale creierului au fost folosite pentru a analiza leziunile vasculare, inclusiv infarctele, hiperintensitățile substanței albe (WMH) și microsângerările și atrofia cerebrală ca posibile corelații structurale ale tulburării cognitive în diabetul de tip 2. Conform riscului crescut de accident vascular cerebral în diabet, nu este surprinzător faptul că studiile pe populație au găsit o prevalență și o incidență de 1,5 până la 2 ori mai mari a infarctelor lacunare asociate cu diabetul. [124] Relația dintre diabetul de tip 2 și WMH este mai puțin clară. Mai multe studii mari pe populație nu au observat o asociere semnificativă între diabet și WMH, [125] în timp ce alții au observat o creștere modestă a severității WMH și au accelerat progresia WMH la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prin utilizarea de scalare și volumetrie WMH elaborate. [113, 116] Unele studii au identificat microsângerările la scanările prin rezonanță magnetică (RMN) ponderate T2, un marker al bolii cerebrovasculare, a fi mai răspândite la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. [126]

Grade modeste de atrofie cerebrală globală și focală la pacienții cu diabet au fost raportate din studii transversale. Constatările de atrofie în anumite regiuni ale creierului, cum ar fi lobul temporal frontal sau medial, inclusiv hipocampul și amigdala - un model tipic în AD - sugerează o posibilă asociere între diabetul de tip 2 și modificările neurodegenerative ale creierului și demența. [124]

Studii de autopsie

În conformitate cu constatările din studiile imagistice, studiile de autopsie la pacienții cu diabet au evidențiat un risc crescut de aproximativ 2,5 ori pentru infarctele cerebrale corticale și subcorticale și patologia Alzheimer. [116] Diabetul a fost, de asemenea, asociat cu modificări ale microvasculaturii cerebrale, inclusiv angiopatia amiloidă și îngroșarea subsolului capilar . În schimb, nu a fost demonstrată nicio legătură între diabetul de tip 2 și severitatea plăcilor de amiloid tipice Alzheimer și a încurcăturilor neurofibrilare. [127, 128] Unele studii au raportat chiar o asociere inversă, cu o cantitate scăzută de patologie Alzheimer la pacienții cu diabet. [129] În studiul de îmbătrânire din Honolulu-Asia, nu a fost observată nicio relație între diabetul de tip 2 în sine și cantitatea de plăci și încurcături; totuși, a existat o interacțiune între diabetul de tip 2 și prezența alelei apo E ε 4, arătând că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care au purtat alela apo E ε 4 au avut un număr mai mare de plăci și încurcături decât purtătorii apo E ε 4 nediabetici. [130] Astfel, dovezile actuale din studiile de autopsie nu confirmă o legătură directă între diabet și patologia Alzheimer, ci mai multe

posibile interacțiuni. La fel de mult, este posibil ca patologia vasculară asociată diabetului să scadă pragul la care patologia de tip Alzheimer devine clinic manifestă.

Prevenirea și tratamentul demenței asociate diabetului Nu există dovezi că tratamentele medicale aprobate utilizate în tratamentul AD, cum ar fi inhibitorii de colinesterază sau antagoniștii receptorilor N-metil- D -aspartat (NMDA) au un efect deviant asupra pacienților cu diabet zaharat comparativ cu cei fără diabet. Cu toate acestea, efectele benefice ale medicamentelor antidementive sunt limitate.

Deocamdată, nu există nici un tratament bazat pe dovezi pentru modificarea bolii pentru scăderile cognitive legate de diabet. Cu toate acestea, există câteva indicii că scăderile cognitive modeste la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sunt parțial reversibile cu îmbunătățirea controlului glicemic, [131.] deși unele studii nu au găsit un astfel de efect. [132]

Studiul ACCORD-MIND publicat recent, un substudiu imbricat al studiului ACCORD, care cuprinde 2977 de participanți la studiu , a urmărit diferiți parametri de rezultat ai funcției și structurii creierului. Scorul testului de înlocuire a simbolului cifrelor (DSST) a fost utilizat ca măsură neuropsihologică la momentul inițial și la 20 și 40 de luni, iar volumul total al creierului (TBV) a fost evaluat ca o măsură a rezultatului structurii creierului cu RMN la momentul inițial și la 40 de luni la un subset de participanți. [133] Anchetatorii nu au găsit nicio diferență semnificativă de tratament după 40 de luni în scorul mediu DSST între grupurile randomizate la controlul glucozei mai intensiv față de standard. Grupul de tratament intensiv, totuși, a avut o medie semnificativ mai mare de TBV decât grupul de tratament standard (4,62 cm3 · 95% CI 2,0-7,3). Autorii au concluzionat că, împreună cu efectele nesemnificative ale controlului glicemic mai intens asupra altor rezultate ACCORD și cu mortalitatea crescută a participanților din grupul de tratament intensiv, rezultatele studiului nu susțin utilizarea terapiei intensive pentru a reduce efectele adverse ale diabetului asupra creierului la pacienții cu caracteristici similare cu cele ale participanților la studiu.

O analiză curentă a încercat să determine dacă controlul slab al glicemiei a fost legat de performanța cognitivă mai slabă la 3069 de persoane în vârstă cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani într-o perioadă de urmărire de 10 ani. A existat o legătură între cogniție și nivelurile de HbA1c, iar autorii au concluzionat că un control slab al glucozei în rândul celor cu diabet zaharat este asociat cu o funcție cognitivă mai proastă și un declin mai mare, deși studiul nu a fost un studiu intervențional prospectiv. [83]

Într-un studiu observațional, s-a constatat că intervenția cu factori de risc vascular multifactorial (hipertensiune arterială, dislipidemie, hiperglicemie, fumat de tutun) încetinește declinul cognitiv la pacienții cu AD preexistentă. [134]

Terapia cu insulină la pacienții cu diabet poate fi, de asemenea, eficientă în încetinirea declinului cognitiv la pacienții cu AD preexistentă. Anchetatorii [135] a comparat medicamentele orale de scădere a glicemiei în monoterapie cu o combinație de medicamente orale cu insulină la 104 pacienți cu AD ușoară până la moderată și diabet de tip 2 pentru o perioadă de urmărire de 12 luni. Funcția cognitivă, evaluată de Mini-Mental State Examination (MMSE) a scăzut semnificativ de la momentul inițial cu 56,5% în grupul cu terapie orală, comparativ cu 23,2% la pacienții din grupul oral plus insulină. De asemenea, măsurătorile cu instrumentul de sondaj Clinical Global Impression (CGI) au arătat a
agravare semnificativă pentru toate domeniile după 12 luni în grupul cu medicație orală, dar nu și în grupul cu insulină orală. Cele două grupuri au fost potrivite pentru indicele de masă corporală, lipidele serice, trigliceridele, alela apo E ε 4 și starea de fumat. După ajustarea pentru dezechilibru în boala cardiacă ischemică și hipertensiune arterială, fiecare cu prevalență inițială mai mare în grupul cu insulină orală, rezultatele au rămas semnificative.

O posibilă relație între tratamentul cu medicamente pentru scăderea glicemiei și demență a fost detectată în cazul tratamentului cu metformină . Un studiu pe modele celulare a arătat că metforminul crește producția de beta-amiloid prin reglarea în creștere a beta-secretazei, [136] iar autorii și-au exprimat îngrijorarea că metforminul ar putea crește riscul de AD. Cu toate acestea, concluziile acestui studiu necesită replicare, iar relevanța constatărilor sale pentru oameni nu a fost demonstrată. De notat, datele clinice publicate până în prezent au fost discordante, unele studii sugerând o creștere a demenței în rândul utilizatorilor de metformină [137] iar alții constatând contrariul. [138] Efectul metforminei asupra cogniției va fi evaluat în studiul în curs de fază II (NCT00620191) care testează dacă metforminul poate reduce declinul cognitiv și demența la persoanele supraponderale cu vârsta cuprinsă între 55 și 90 de ani, cu deficiențe cognitive ușoare.

Un exemplu de alte abordări care au fost examinate în ceea ce privește impactul asupra demenței este activitatea fizică, care în studiile observaționale care evaluează asocierile cu exercițiul ușor și moderat a fost asociată cu o funcție cognitivă mai bună la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. [139]

Un rezultat surprinzător a fost găsit într-un studiu francez al pacienților cu AD cu o vârstă medie de 77 de ani, dintre care cei cu diabet de tip 2 au prezentat o rată semnificativ mai mică de declin cognitiv decât indivizii fără diabet. [131] Cauzele acestui paradox pot include factori de confuzie, cum ar fi o prejudecată de supraviețuire legată de diabet, dar și diferite obiceiuri de nutriție ale pacienților cu deficiențe cognitive.

Rolul hipoglicemiei asupra deficiențelor cognitive și a demenței

Evaluarea rolului hipoglicemiei asupra tulburărilor cognitive la pacienții cu diabet zaharat este complexă, deoarece influența hiperglicemiei în cursul tulburării metabolice diabetice în sine, durata acesteia și complicațiile sale vasculare și degenerative interacționează în mare măsură.

În diabetul de tip 1, o meta-analiză [140] și rezultate din DCCT și EDIC [141] , [142] nu a furnizat dovezi pentru o asociere între apariția mai multor episoade hipoglicemice în grupul de tratament intensiv (Tabelul 28-10) și cogniția afectată la pacienții adulți tineri.

În diabetul de tip 2, două studii longitudinale au examinat relația dintre evenimentele hipoglicemice severe și declinul cognitiv. Datele din registrul mare de diabet al Kaiser-Permanente Northern California Diabetes Registry au arătat o relație doză-răspuns între numărul de episoade hipoglicemice severe și riscul de dezvoltare a demenței până la 17 ani după evenimente. [143]

· studiul Fremantle diabet 144 nu a găsit nicio dovadă că hipoglicemia severă contribuie la declinul cognitiv la pacienții în vârstă cu diabet zaharat de tip 2, dar a sugerat o direcție inversă a cauzalității: persoanele cu demență au avut un risc crescut de episoade hipoglicemice severe în următorii 5 ani de urmărire. Astfel, poate fi luată în considerare o relație bidirecțională între episoadele de hipoglicemie asociate diabetului zaharat și tulburările cognitive. Diferențial

TABELUL 28-10 Numărul de episoade de hipoglicemie în timpul celor trei perioade ale studiului DCCT/EDIC

EPISODE	DCCT (6,5 ANI)		Urmărire EDIC (12 ANI)		18 ANI URMAR	
	Tratament intensiv (N = 588)	Tratament convențional (N = 556)	Tratament intensiv (N = 588)	Tratament convențional (N = 556)	Tratament intensiv (N = 588)	Tratament convențional (N = 556)
0	364	445	465	424	326	365
1-5	190	104	119	127	212	175
> 5	34	7	4	4	50	16

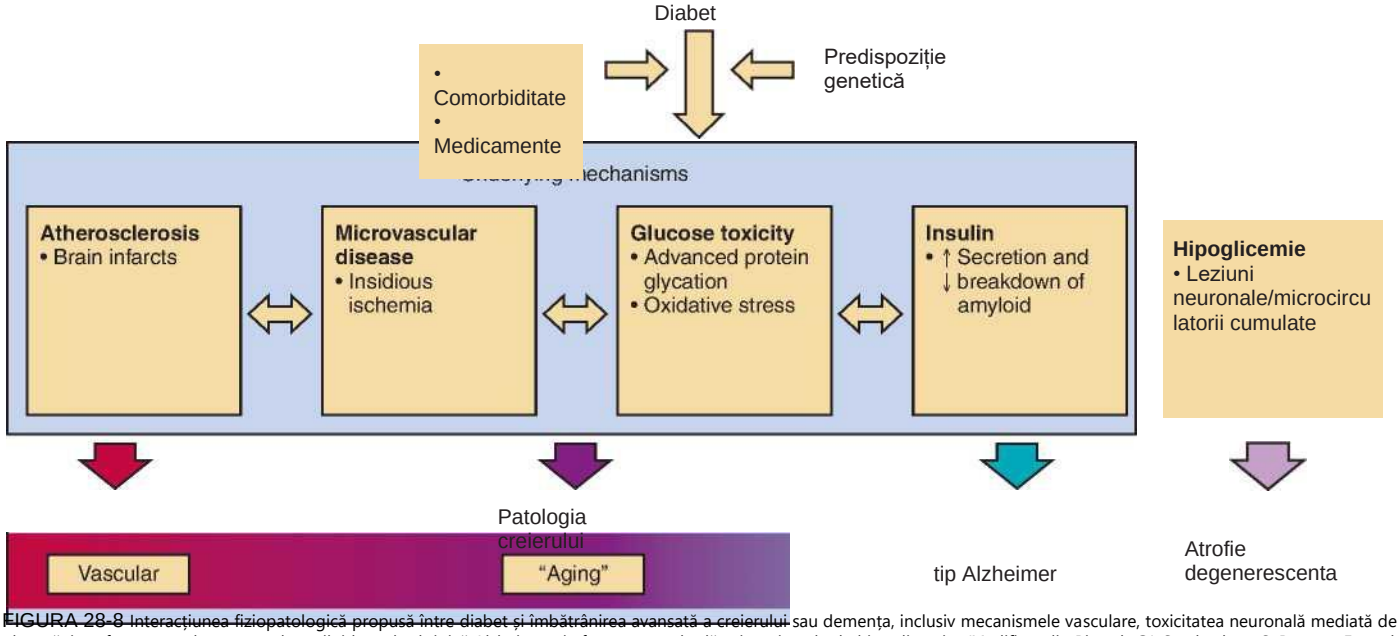


FIGURA 28-8 Interacțiunea fiziopatologică propusă între diabet și îmbătrânirea avansată a creierului sau demența, inclusiv mecanismele vasculare, toxicitatea neuronală mediată de glucoză, interferența cu depunerea de amiloid cerebral tipică Alzheimer și afectarea cerebrală prin episoade de hipoglicemie. *(Modificat din Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al: Risk of dementa in diabet mellitus: a systematic review,* Lancet Neurol *5:64-74, 2006.)*

vulnerabilitatea creierului la hipoglicemie la populațiile de pacienți tineri și vârstnici poate fi un alt motiv pentru discrepanța observată între diabetul de tip 1 și tip 2. [114, 116]

Mecanisme vasculare și degenerative în demența legată de diabet

Mecanismele prin care diabetul de tip 2 poate afecta negativ funcția cognitivă includ tulburări vasculare, toxicitate la glucoză, episoade hipoglicemice și tulburări ale semnalizării insulinei cerebrale. [116] Diabetul ar putea interacționa cu procesul de demență prin accelerarea proceselor patologice care stau la baza AD, de exemplu, prin tulburări ale metabolismului amiloid sau prin (co)morbiditate vasculară. [145] O explicație alternativă este că diabetul afectează capacitatea de rezervă a creierului, posibil prin aceleași mecanisme care provoacă decrementele cognitive subtile și, prin urmare, reduce pragul pentru ca procesul demenței neurodegenerative să devină manifest clinic. Ca un mecanism potențial non-cerebrovascular în relația dintre diabet și demență, a fost sugerată hiperinsulinemia periferică cu semnalizarea insulinei cerebrale afectată care duce la un tip de „ IR cerebral cerebral" care afectează clearance-ul beta-amiloid în creier. [146] Un alt mecanism potențial non-cerebrovascular este creșterea AGE-urilor la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 , ceea ce duce la reglarea în sus a receptorului AGE (RAGE), care poate interfera cu metabolismul lipidelor asociat cu AD în creier. [113] Pe baza relației propuse între
afectarea semnalizării insulinei în creier și demență, - administrarea intrana sal a insulinei a fost studiată ca un potențial tratament pentru AD, cu rezultate inițiale promițătoare. [147]

Un rezumat al relațiilor discutate dintre diabet și demență este prezentat în Figura 28-8 .

REZUMAT

Pacienții cu diabet zaharat au un risc de dublu până la patru ori de apariție a accidentului vascular cerebral ischemic în comparație cu pacienții fără diabet. Acest risc crescut cuprinde toate cele patru subtipuri: accidente vasculare cerebrale ischemice, lacunare, artere mari ocluzive și tromboembolice. Factorii de risc vascular comorbid la pacienții cu diabet nu numai că se adaugă la riscul de accident vascular cerebral din diabet, dar afectează în mod multiplicativ acest risc. Riscul de boală cerebrovasculară este deja crescut în stările prediabetice

Studiile intervenționale care s-au concentrat exclusiv pe controlul glicemiei la pacienții cu diabet nu au putut demonstra o reducere a ratei accidentului vascular cerebral. Cu toate acestea, abordările care utilizează managementul multifactorial al factorilor de risc - inclusiv controlul intensiv al glucozei - au arătat o reducere semnificativă a ratei accidentului vascular cerebral. Aceste constatări subliniază că managementul multifactorial al factorilor de risc poate fi cheia pentru o reducere substanțială a incidenței accidentului vascular cerebral la pacienții cu diabet.

AVC-ul acut poate genera tulburări acute ale metabolismului glucozei cu PSH, care este asociat cu un risc aproximativ dublu de evoluție nefavorabilă. Gestionarea strictă a hiperglicemiei în

accidentul vascular cerebral acut nu sa dovedit încă

să fie benefică, deoarece în studiile prospective efectul său benefic potențial a fost compensat negativ de rate mari de episoade hipoglicemice.

Pe lângă creșterea riscului de accident vascular cerebral, diabetul duce în mod similar la leziuni cronice și insidioase ale creierului, ducând la declin cognitiv și demență. Demența la pacienții cu diabet zaharat rezultă nu numai din afectarea neuronală mediată de cerebrovascular , ci și din procesele neurodegenerative care se manifestă ca AD.

Există indicii cu privire la o relație bidirecțională între diabet și demență. Pe de o parte, persoanele cu diabet au un risc dublu de a dezvolta demență; pe de altă parte, manifestările cognitive și comportamentale ale demenței conduc la tulburări ale metabolismului glucozei.

Referințe

1. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, et al: Incidența, prevalența și mortalitatea accidentului vascular cerebral în Franța, Germania, Italia, Spania, Marea Britanie și SUA: o revizuire a literaturii. *Stroke Res Treat* 12:ID 436125, doi:10.1155/2012/436125. Epub
2. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE și colab.: Studiu bazat pe populație al ratei evenimentelor, incidenței, fatalității și mortalității pentru toate evenimentele vasculare acute din toate teritoriile arteriale (Studiu vascular Oxford), *Lancet* 366:1773 – 1783, 2005.
3. Gentil A, Bejot Y, Lorgis L, et al: Epidemiologia comparată a accidentului vascular cerebral și a infarctului miocardic acut: proiectul Dijon Vascular (Diva), *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:1006 – 1011, 2009.
4. Lee S, Shafe ACE, Cowie MR: Incidența accidentului vascular cerebral în Regatul Unit, mortalitatea și managementul riscului cardiovascular 1999e2008: analiza tendințelor de timp din Baza de date de cercetare de practică generală, *BMJ Open* 1:e000269, http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-00 2011.
5. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE și colab.: Diabet, hiperglicemie și accident vascular cerebral ischemic acut, *Lancet Neurol* 11:261 – 271, 2012.
6. Barrett-Connor E, Khaw KT: Diabet zaharat: un factor de risc independent pentru accident vascular cerebral? *Am J Epidemiol* 128:116 – 123, 1988.
7. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ și colab.: Un studiu prospectiv al diabetului zaharat cu debut la maturitate și riscului de boală coronariană și accident vascular cerebral la femei, *Arch Intern Med* 151:1141 – 1147, 1991.
8. Kannel WB, McGee DL: Diabet și boli cardiovasculare. Studiul Framingham, *JAMA* 241:2035 – 2038, 1979.
9. The Emerging Risk Factors Collaboration: Diabet zaharat, concentrația de glucoză din sânge a jeun și riscul de boală vasculară: o meta-analiză în colaborare a 102 studii prospective, *Lancet* 375:2215 – 2222, 2010.
10. Hu G, Jousilahti P, Sarti C și colab.: Efectul diabetului și al accidentului vascular cerebral la momentul inițial și în timpul urmăririi asupra mortalității prin accident vascular cerebral, *Diabetologia* 49:2309 – 2316, 2006.
11. Banerjee C, Moon YP, Paik MC și colab.: Durata diabetului zaharat și riscul de accident vascular cerebral ischemic: Studiul Northern Manhattan, *Stroke* 43:1212 – 1217, 2012.
12. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al: Factori de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic și hemoragic intracerebral în 22 de țări (studiul INTERSTROKE): un studiu caz-control, *Lancet* 376:112 – 123, 2010.
13. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI și colab.: UKPDS 60: riscul de accident vascular cerebral în diabetul de tip 2 estimat de motorul de risc al studiului prospectiv al diabetului din Marea Britanie, *Stroke* 33:1776 – 1781, 2002.
14. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ și colab.: Riscul pe termen lung al primului accident vascular cerebral recurent în studiul comunității Perth Stroke, *Stroke* 29:2491 – 2500, 1998.
15. Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB și colab: Risc de accident vascular cerebral și evenimente cardiovasculare după accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sau sindrom metabolic: analiză secundară a studiului Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Colesterol Levels (SPARCL), *Arch Neurol* 68:1251 , - 2102145.
16. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, et al: Tendințe în ratele de deces în rândul adulților din SUA cu și fără diabet între 1997 și 2006: constatări din National Health Interview Survey, *Diabetes Care* 35:1252 – 1257, 2012.
17. Rohr J, Kittner S, Feeser B și colab: Factori de risc tradiționali și accident vascular cerebral ischemic la adulții tineri: Studiul Cooperativ Baltimore-Washington Young Stroke, *Arch Neurol* 53:603 – 607, 1996.
18. Hu G, Sart C, Jousilahti P, și colab.: Impactul antecedentelor de hipertensiune arterială și diabet de tip 2 la momentul inițial asupra incidenței accidentului vascular cerebral și a mortalității prin accident vascular cerebral, *Stroke* 21:18 – 25, 2005.
19. Sui X, Lavie CJ, Hooker SP, et al: Un studiu prospectiv al glucozei plasmatice a jeun și al riscului de accident vascular cerebral la bărbații asimptomatici, *Mayo Clin Proc* 86:1042 – 1049, 2011.
20. Tanne D, Koren-Morag N, Goldbourt U: Glicemia a jeun și riscul de accident vascular cerebral ischemic sau de atacuri ischemice tranzitorii: un studiu de cohortă prospectiv, *Stroke* 35:2351 – 2355, 2004.
21. Vermeer SE, Sandee W, Algra A și colab.: Grupul de studiu olandez TIA: Toleranța afectată la glucoză crește riscul de accident vascular cerebral la pacienții nediabetici cu atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral ischemic minor, *Stroke* 37:1413 – 1417, 2006.
22. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, et al: Impactul statusului de toleranță la glucoză asupra dezvoltării accidentului vascular cerebral ischemic și a bolii coronariene într-o populație generală japoneză: studiul Hisayama, *Stroke* 41:203 – 209, 2010.
23. Selvin E, Steffes MW, Zhu H și colab.: Hemoglobină glicată, diabet și risc cardiovascular la adulții nondiabetici, *N Engl J Med* 362:800 – 811, 2010.
24. Lee M, Saver JL, Hong KS și colab.: Efectul pre-diabetului asupra riscului viitor de accident vascular cerebral: meta-analiză, *BMJ* 344:e3564, http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e3564 Recenzia 2012.
25. Thacker EL, Psaty BM, McKnight B, et al: Măsuri de post și încărcare post-glucoză ale rezistenței la insulină și riscului de accident vascular cerebral ischemic la adulții în vârstă, *Stroke* 42:3347 – 3351, 2011.
26. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB și colab.: Validarea indicelui de sensibilitate la insulină (ISI(0,120)): comparație cu alte măsuri, *Diabetes Res Clin Pract* 47:177 – 184, 2000.
27. Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC și colab.: Înțelegerea rezistenței la insulină: atât rezistența la glucoză, cât și rezistența la insulină sunt necesare pentru a modela diabetul uman, *Metabolism* 40:908 – 917, 1991.
28. Bravata DM, Wells CK, Kernan WN, și colab.: Asocierea între sensibilitatea afectată la insulină și accident vascular cerebral, *Neuroepidemiology* 25:69 – 74, 2005.
29. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al: Sindromul metabolic prezice accident vascular cerebral: un studiu de urmărire pe 14 ani la persoanele în vârstă din Finlanda, *Stroke* 39:1078 – 1083, 2008.
30. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS și colab.: Sindromul metabolic și riscul de accident vascular cerebral ischemic: Studiul din Northern Manhattan, *Stroke* 39:30 – 35, 2008.
31. Protopsaltis I, et al: Sindromul metabolic și componentele sale ca predictori ai accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Stroke* 39:1036 – 1038, 2008.
32. Hankey GJ: Nutriția și riscul de accident vascular cerebral, *Lancet Neurol* 11:66 – 81, 2012.
33. Kurth T, Gaziano JM, Berger K și colab.: Indicele de masă corporală și riscul de accident vascular cerebral la bărbați, *Arch Intern Med* 162:2557 – 2562, 2002.
34. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P și colab.: Indicele de masă corporală și mortalitatea specifică cauzei la 900.000 de adulți: analize colaborative ale 57 de studii prospective, *Lancet* 373:1083 – 1096, 2009.
35. Lip GY, Tse HF, Lane DA: Fibrilație atrială, *Lancet* 379:648 – 661, 2012.
36. Huxley RR, Filion KB, Konety S și colab.: Meta-analiză a studiilor de cohortă și caz-control ale diabetului zaharat de tip 2 și riscul de fibrilație atrială, *Am J Cardiol* 108:56 – 62, 2011.
37. Nichols GA, et al: Contribuția independentă a diabetului la creșterea prevalenței și incidenței fibrilației atriale, *Diabetes Care* 32:1851 – 1856, 2009.
38. Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al: Diabet zaharat și riscul de accident vascular cerebral și subtipurile sale în rândul japonezilor: studiul centrului de sănătate publică din Japonia, *Stroke* 42:2611 – 2614, 2011.
39. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al: Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Inten sive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabet, *N Engl J Med* 353:2643 – 20053, .
40. Grupul de studiu UKPDS: control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 352:837 – 853, 1998.
41. Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicațiilor la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 352:854 – 865, 1998.
42. Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în grupul de studiu al diabetului: Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2, *N Engl J Med* 358:2545 – 2559, 2008.
43. ADVANCE Collaborative Group: Control intensiv al glicemiei și rezultatele vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 358:2560 – 2572, 2008.
44. Duckworth W, Abraira C, Moritz T și colab.: Investigatorii VADT: Controlul glucozei și complicațiile vasculare la veteranii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 360:129 – 139, 2009.
45. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al: Efectul tratamentului intensiv de scădere a glicemiei asupra mortalității pentru toate cauzele, decesului cardiovascular și evenimentelor microvasculare în diabetul de tip 2: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 343:d4169, 26 iulie 2011.
46. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C și colab.: țintirea controlului glicemic intensiv versus țintirea controlului glicemic convențional pentru diabetul zaharat de tip 2, *Cochrane Database Syst Rev* (6): http://dx.doi.org/10.1002/14651858 , 2011.08.14.
47. UKPDS: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabet: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group, *BMJ* 317:703 – 713, 1998.
48. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, și colab.: Țintele tensiunii arteriale la subiecții cu diabet zaharat de tip 2/glicemia insuficientă a jeun: observații din meta-analizele tradiționale și bayesiene cu efecte aleatorii ale trialurilor randomizate, *Circulation* 123:2799 – 2810, 2011.
49. Grupul de studiu ACCORD: Efectele controlului intensiv al tensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip 2, *N Engl J Med* 362:1575 – 1585, 2010.
50. Lee M, Saver JL, Hong KS și colab.: Atingerea unui nivel intens al tensiunii arteriale față de cel obișnuit previne accidentul vascular cerebral? *Ann Neurol* 71:133 – 140, 2012.
51. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E și colab.: Efectele beta-blocantelor și blocantelor canalelor de calciu asupra variabilității intra-individuale a tensiunii arteriale și riscului de accident vascular cerebral, *Lancet Neurol* 9:469 – 480, 2010.
52. Collins R, Armitage J, Parish S, et al: MRC/BHF Heart Protection Study of colesterol-scăderea cu simvastatină la 5963 de persoane cu diabet: un studiu randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 361:2005 – 2016, 2003.
53. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN și colab.: prevenirea primară a bolilor cardiovasculare cu atorvastatină în diabetul de tip 2 în studiul colaborativ asupra diabetului cu atorvastatină (CARDS): studiu multicentric randomizat controlat cu placebo, *Lancet* 364:685 – 696, 2004.
54. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, și colab.: Colaboratori Cholesterol Treatment Trialists (CTT): Eficacitatea terapiei de scădere a colesterolului la 18 686 de persoane cu diabet în 14 studii randomizate cu statine: o meta-analiză, *Lancet* 371:117 – 125, 2008.
55. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd,: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Colesterol Levels (SPARCL) Investigatori: atorvastatină în doză mare după accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu, *N Engl J Med* 355:549 – 559, 2006.
56. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF și colab: Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare la persoanele cu diabet: meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *BMJ* 339:b4531, 2009 6.
57. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, și colab.: Beneficiul amplificat al clopidogrelului versus aspirina la pacienții cu diabet zaharat, *Am J Cardiol* 90:625 – 628, 2002.
58. Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiplachetare pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat, *BMJ* 324:71 – 86, 2002.
59. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, și colab.: Medicație și revascularizare bazate pe dovezi: instrumente puternice în managementul pacienților cu diabet și boală coronariană: un raport de la Euro Heart Survey despre diabet și inimă, *EurJ Cardiovasc Prev Rehabil* 15:216 – 223, 2008.
60. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabet, *N Engl J Med* 358:580 – 591, 2008.
61. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ și colab.: Efectul terapiei multifactoriale intensive timpurii asupra rezultatelor cardiovasculare de 5 ani la persoanele cu diabet de tip 2 detectate prin screening (ADDITION-Europe): un studiu randomizat în grup, *Lancet* 378:156 – 167, 2011.
62. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ: Terapia antitrombotică pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială non-valvulară, *Lancet Neurol* 11:1066 – 1081, 2012.
63. Koudstaal PJ: Terapia antiplachetă pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială nonreumatică și antecedente de accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii, *Cochrane Database Syst Rev* 2:2000 CD000186.
64. Grupul de studiu EAFT (European Atrial Fibrillation Trial): Prevenția secundară în fibrilația atrială non-reumatică după atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral minor, *Lancet* 342:1255 – 1262, 1993.
65. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K și colab.: Warfarin versus aspirin for AVC prevention in a vârstnic populație comunitară cu fibrilație atrială (The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial, *Lancet* 370:493 – 50073, 2.
66. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S și colab.: Dabigatran versus warfarina la pacienții cu fibrilație atrială, *N Engl J Med* 361:1139 – 1151, 2009.
67. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation, *N Engl J Med* 365:883 – 891, 2011.
68. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV și colab.: Apixaban versus warfarina la pacienții cu fibrilație atrială, *N Engl J Med* 365:981 – 992, 2011.
69. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC și colab.: Anticoagulante orale nonvitamin-k-antagoniste la pacienții cu fibrilație atrială și accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate, *Stroke* 43:3298 - 33012, 2012.
70. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al: actualizare concentrată în 2012 a Ghidurilor ESC pentru managementul fibrilației atriale: o actualizare a Ghidurilor ESC din 2010 pentru managementul fibrilației atriale. Dezvoltat cu contribuția specială a Asociației Europene pentru Ritmul Inimii, *Eur Heart J* 33:2719 – 2747, 2012.
71. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW și colab.: agenți antitrombotici orali pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilația atrială nonvalvulară. Un aviz științific pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke* 43:3442 – 3453, 2012.

72. Abbott AL: Numai intervenția medicală (nechirurgicală) este acum cea mai bună pentru prevenirea accidentului vascular cerebral asociat cu stenoza carotidiană severă asimptomatică: rezultatele unei revizuiri și analize sistematice, *Stroke* 40:e573 – e583, 2009.
73. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, et al: Risc scăzut de accident vascular cerebral ipsilateral la pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică la cel mai bun tratament medical: un studiu prospectiv, bazat pe populație, *Stroke* 41: e11 – e17, 2010.
74. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA și colab.: Endarterectomia pentru stenoza carotidiană simptomatică în relație cu subgrupurile clinice și momentul intervenției chirurgicale, *Lancet* 363:915 – 924, 2004.
75. Grupul de colaborare ECST: Studiu randomizat de endarterectomie pentru stenoza carotidiană recent simptomatică: rezultatele finale ale MRC European Carotid Surgery Trial (ECST), *Lancet* 351:1379 – 1387, 1998.
76. Colaboratori nord-americani de studiu pentru endarterectomia carotidiană simptomatică: efectul benefic al endarterectomiei carotide la pacienții simptomatici cu stenoză carotidiană de grad înalt, *N Engl J Med* 325:445 – 453, 1991.
77. Hobson RW 2nd, Weiss DG, Fields WS și colab.: Eficacitatea endarterectomiei carotide pentru stenoza carotidiană asimptomatică. The Veterans Affairs Cooperative Study Group, *N Engl J Med* 328:221 – 227, 1993.
78. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B și colab.: Endarterectomia versus stentarea la pacienții cu stenoză carotidiană severă simptomatică, *N Engl J Med* 355:1660 – 1671, 2006.
79. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H și colab.: rezultate de 30 de zile din studiul SPACE de angioplastie protejată cu stent versus endarterectomie carotidiană la pacienții simptomatici: un studiu randomizat de non-inferioritate, *Lancet* 368:1239 – 1247, 2006.
80. Brott TG, Hobson RW II, Howard G și colab.: Investigatorii Crest: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis, *N Engl J Med* 363:11 – 23, 2006.
81. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ și colab.: Linii directoare pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association / American Stroke Association, *Stroke* 42:227 – 276, 2011.
82. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP și colab.: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis, *N Engl J Med* 365:993 – 1003, 2011.
83. Wright RJ, Frier BM: Boală vasculară și diabet: este hipoglicemia un factor agravant? *Diabetes Metab Res Rev* 24:353 – 363, 2008.
84. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, și colab.: Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic accident, *N Engl J Med* 359:1317 – 1329, 2009.
85. Allport L, Baird T, Butcher K și colab: Frecvența și profilul temporal al hiperglicemiei post-accident vascular cerebral utilizând monitorizarea continuă a glicemiei, *Diabetes Care* 29:1839 – 1844, 2006.
86. Scott JF, Robinson GM, French JM, et al: Prevalența hiperglicemiei de admitere în subtipurile clinice de accident vascular cerebral acut, *Lancet* 353:376 – 377, 1999.
87. Wong AA, Schluter PJ, Henderson RD și colab.: Istoria naturală a glicemiei în primele 48 de ore după accidentul vascular cerebral ischemic, *Neurology* 70:1036 – 1041, 2008.
88. Yong M, Kaste M: Dinamica hiperglicemiei ca predictor al rezultatului accidentului vascular cerebral în studiul ECASS-II, *Stroke* 39:2749 – 2755, 2008.
89. O'Neill PA, Davies I, Fullerton KJ, et al: Hormonul de stres și răspunsul la glucoză din sânge după un accident vascular cerebral acut la vârstnici, *Stroke* 22:842 – 847, 1991.
90. van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, et al: Hyperglycaemia in the acute phase of stroke is not caused by stress, *Stroke* 24:1129 – 1132, 1993.
91. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, et al: Hyperglycaemia, insulina and acute ischemic stroke, *Stroke* 37:267 – 273, 2006.
92. Gilmore RM, Stead LG: Rolul hiperglicemiei în accidentul vascular cerebral ischemic acut, *Neurocrit Care* 5:153 – 158, 2006.
93. Quinn TJ, Lees KR: Hyperglycaemia in acute stroke – to treat or not to treat, *Cerebrovasc Dis* 27 (Suppl 1):148 – 155, 2009.
94. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, et al: Hiperglicemia este un predictor independent al rezultatului slab după un accident vascular cerebral acut? Rezultatele unui studiu de urmărire pe termen lung, *BMJ* 314:1303 – 1306, 1997.
95. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, și colab: Hiperglicemia de stres și prognosticul accidentului vascular cerebral la pacienții nondiabetici și diabetici: o privire de ansamblu sistematică, *Stroke* 32:2426 – 2432, 2001.
96. Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF și colab.: Hiperglicemia ca un predictor independent al rezultatului mai rău la pacienții non-diabetici care prezintă un accident vascular cerebral ischemic acut, *Neurocrit Care* 10:181 – 186, 2009.
97. Kruyt ND, Nys GM, van der Worp HB, et al: Hyperglycemia and cognitive outcome after ischemic accident vascular cerebral, *J Neurol Sci* 270:141 – 147, 2008.
98. Uyttenboogaart M, Koch MW, Stewart RE și colab.: Hiperglicemia moderată este asociată cu un rezultat favorabil în accidentul vascular cerebral lacunar acut, *Brain* 130:1626 – 1630, 2007.
99. Fuentes B, Castillo J, San José B și colab: Valoarea prognostică a nivelurilor capilare de glucoză în accidentul vascular cerebral acut. Studiul Glycemia in Acute Stroke (GLIAS), *Stroke* 40:562 – 568, 2009.
100. Bruno A, Levnie SR, Frankel MR și colab.: pentru grupul de studiu NINDS rt-PA accident vascular cerebral: Nivelul de glucoză de admitere și rezultatele clinice în studiul NINDS rt-PA accident vascular cerebral, *Neurology* 59:669 – 674, 2002.
101. Ribo M, Molina C, Montaner J și colab.: Starea acută de hiperglicemie este asociată cu rate mai scăzute de recanalizare indusă de tPA la pacienții cu AVC, *Stroke* 36:1705 – 1709, 2005.
102. Ahmed N, Davalos A, Eriksson N și colab.: pentru investigatorii SITS: Asociația glicemiei de admitere și rezultatul la pacienții tratați cu tromboliză intravenoasă: rezultate din implementarea în siguranță a tratamentelor în Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR), *Arch Neurol* 67:11203 , – 2011303, .
103. Mishra NK, Davis SM, Kaste M și colab.: Comparație a rezultatelor după terapia trombolitică în rândul pacienților cu accident vascular cerebral anterior și diabet în Arhiva Virtual International Stroke Trials (VISTA), *Diabetes Care* 33:2531 – 2537, 2010.
104. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, și colab.: Infuzii de glucoză-potasiu-insulină în managementul hiperglicemiei post-accident vascular cerebral: studiul de insulina din Marea Britanie în Accident vascular cerebral (GIST-UK), *Lancet Neurol* 6:397 – 406, 2007.
105. Walters MR, Weir CJ, Lees K: Un studiu pilot randomizat, controlat pentru a investiga beneficiul potențial al intervenției cu insulină la pacienții cu AVC ischemic acut hiperglicemic, *Cerebrovasc Dis* 22:116 – 122, 2006.
106. Vriesendorp TM, Roos YB, Kruyt ND și colab.: Eficacitatea și siguranța a două regimuri de dozare a insulinei de 5 zile pentru a obține un control glicemic strict la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:1040 – 1043, 2009.
107. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F și colab.: Terapia intensivă cu insulină la pacientul critic bolnav, *N Engl J Med* 345:1359 – 1367, 2001.
108. Investigatorii studiului NICE-SUGAR, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al: Control intensiv versus controlul convențional al glucozei la pacienții critici, *N Engl J Med* 360:1283 – 1297, 2009.
109. Velayudhan LV, Poppe M, Archer N și colab.: Riscul de dezvoltare a demenței la persoanele cu diabet zaharat și deficiență cognitivă ușoară, *BrJ Psychiatry* 196:36 – 40, 2010.
110. Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, et al: Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabet, *Diabetes Metab Res Rev* 26:507 – 519, 2010.
111. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, et al: Corelates of cognitive function in middle-aged adult adults, *Gerontology* 44:95 – 105, 1998.
112. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB și colab: NIDDM și tensiunea arterială ca factori de risc pentru performanța cognitivă slabă. Studiul Framingham, *Diabetes Care* 20:1388 – 1395, 1997.
113. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, et al: Relația diabetului cu deficiența cognitivă ușoară, *Arch Neurol* 64:570 – 575, 2007.
114. Luchsinger JA: Diabet, afecțiuni asociate și demență, *J Neurol Sci* 299:35 – 38, 2010.
115. van den Berg E, Reijmer YD, de Bresser J, et al: A 4 years follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetologia* 53:58 – 65, 2010.
116. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E și colab.: Riscul de demență în diabetul zaharat: o revizuire sistematică, *Lancet Neurol* 5:64 – 74, 2006.
117. Biessels GJ: Hipoglicemie și demență în diabetul de tip 2: pui sau ou? *Nat Rev Endocrinol* 5:532 – 534, 2009.
118. Jellinger KA, Attems J: Prevalența tulburărilor de demență la cel mai vechi: un studiu de autopsie, *Acta Neuropathol* 119:421 – 433, 2010.
119. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM și colab.: Diabet, alterarea glicemiei a jeun și dezvoltarea tulburărilor cognitive la femeile în vârstă, *Neurology* 63:658 – 663, 2004.
120. van den Berg E, Dekker JM, Nijpels G, et al: Nivelurile tensiunii arteriale în stadiile pre-diabetice sunt asociate cu o funcționare cognitivă mai proastă la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabetes Metab Res Rev* 25:657 – 664, 2009.
121. Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, et al: Modificatori ai funcției cognitive și ai structurii creierului la persoanele de vârstă mijlocie și vârstnici cu diabet zaharat de tip 2, *Brain Res* 1280:186 – 194, 2009.
122. Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G și colab.: Schimbarea funcției cognitive prin statutul de toleranță la glucoză la adulții în vârstă: un studiu prospectiv de 4 ani al cohortei de studiu Rancho Bernardo, *Arch Intern Med* 164:1327 – 1333, 2004.
123. Edland SD: Enzima de degradare a insulinei, apolipoproteina E și boala Alzheimer, *J Mol Neurosci* 23:213 – 217, 2004.
124. van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, et al: Brain imaging in patients with diabet: a systematic review, *Diabetes Care* 29:2539 – 2548, 2006.
125. Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG, și colab.: Consorțiul CASCADE: Imagistica prin rezonanță magnetică a creierului în diabet: studiul asupra determinanților cardiovasculari ai demenței (CASCADE), *Diabetes* 53:687 – 692, 2004.
126. Cordonnier C, Al-Shahi SR, Wardlaw J: Microsângerări spontane ale creierului: revizuire sistematică, analize de subgrup și standarde pentru proiectarea și raportarea studiilor, *Brain* 130: 1988 – 2003, 2007.
127. Alafuzoff I, Aho L, Helisalmi S, și colab.: Depunerea de ß-Amyloid în creierul subiecților cu diabet, *Neuropathol Appl Neurobiol* 35:60 – 68, 2009.
128. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS și colab.: Diabetul este legat de infarctul cerebral, dar nu de patologia AD la persoanele în vârstă, *Neurology* 67:1960 – 1965, 2006.
129. Schnaider Beeri M, Silverman JM, Davis KL și colab.: Diabetul de tip 2 este asociat negativ cu neuropatologia bolii Alzheimer, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:471 – 475, 2005.
130. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ: Diabetul de tip 2, gena APOE și riscul de demență și patologii aferente: Studiul de îmbătrânire din Honolulu-Asia, *Diabet* 51:1256 – 1262, 2002.
131. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, et al: Îmbunătățirea controlului metabolic duce la o memorie de lucru mai bună la adulții cu diabet de tip 2, *Diabetes Care* 29:345 – 351, 2006.
132. Mussell M, Hewer W, Kulzer B și colab: Efectele îmbunătățirii controlului glicemic menținut timp de 3 luni asupra funcției cognitive la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, *Diabet Med* 21: 1253 – 1256, 2004.
133. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD și colab.: Efectele scăderii intensive a glicemiei asupra structurii și funcției creierului la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 (ACCORD MIND): un substudiu randomizat, deschis, *Lancet Neurol* 10:969 – 977, 2011.
134. Deschaintre Y, Richard F, Leys D și colab.: Tratamentul factorilor de risc vascular este asociat cu o scădere mai lentă a bolii Alzheimer, *Neurology* 73:674 – 680, 2009.
135. Plastino M, Fava A, Pirritano D și colab.: Efectele terapiei insulinice asupra deficienței cognitive la pacienții cu boala Alzheimer și diabet zaharat de tip 2, *J Neurol Sci* 288:112 – 116, 2010.
136. Chen Y, Zhou K, Wang R și colab.: Metforminul medicament antidiabetic (GlucophageR) crește biogeneza peptidelor amiloide Alzheimer prin reglarea în sus a transcripției BACE1, *Proc Natl Acad Sci* 106:3907 – 3912, 2009.
137. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS și colab: Metformin, alte medicamente antidiabetice și riscul bolii Alzheimer: un studiu de caz-control bazat pe populație, *JAm Geriatr Soc* 60:916 – 921, 2012.
138. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, et al: Incidența demenței este crescută în diabetul de tip 2 și redusă prin utilizarea sulfonilureei și a metforminei, *J Alzheimers Dis* 24:485 – 493, 2011.
139. Colberg SR, Somma CT, Sechrist SR: Participarea la activitatea fizică poate compensa o parte din impactul negativ al diabetului zaharat asupra funcției cognitive, *J Am Med Dir Assoc* 9:434 – 438, 2008.
140. Brands AMA, Biessels GJ, De Haan EHF și colab.: Efectele diabetului de tip 1 asupra performanței cognitive: o meta-analiză, *Diabetes Care* 28:726 – 735, 2005.
141. Austin EJ, Deary IJ: Efectele hipoglicemiei repetate asupra funcției cognitive: o reanaliza validată psihometric a datelor Trial pentru controlul și complicațiile diabetului, *Diabetes Care* 22:1273 – 1277, 1999.
142. Grupul de cercetare pentru controlul și complicațiile diabetului: efectul pe termen lung al diabetului și tratamentul acestuia asupra funcției cognitive, *N Engl J Med* 356:1842 – 1852, 2007.
143. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K și colab.: Episoade hipoglicemice și risc de demență la pacienții în vârstă cu diabet zaharat de tip 2, *JAMA* 301:1565 – 1572, 2009.
144. Bruce DG, Davis WA, Casey GP și colab: Hipoglicemie severă și tulburări cognitive la pacienții vârstnici cu diabet: studiul Fremantle Diabetes, *Diabetologia* 52:1808 – 1815, 2009.
145. Messier C, Gagnon M: Declinul cognitiv asociat cu demența și diabetul de tip 2: interacțiunea factorilor de risc, *Diabetologia* 52:2471 – 2474, 2009.
146. Craft S: rezistența la insulină și patogeneza bolii Alzheimer: mecanisme potențiale și implicații pentru tratament, *Curr Alzheimer Res* 4:147 – 152, 2007.
147. Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al: Terapia cu insulină intranazală pentru boala Alzheimer și afectarea cognitivă ușoară amnestică: un studiu clinic pilot, *Arch Neurol* 69:29 – 38, 2012.

29 Neuropatia autonomă cardiovasculară

Paul Valensi

PATOFIZIOLOGIA A VAGOSIMPATETIC DEZECHILIBRU, 361
Rolul vagosimpaticului
Deteriorarea insulinei Rezistență, 361
Efectele insulinei și glucagonului Peptida 1 pe Autonomic Activitate, 361
Dezechilibru vagosimpatic și Modificări hemodinamice, 362
DATE EPIDEMIOLOGICE, 362
Prevalența și corelațiile de Cardiovascular Autonomic neuropatie, 362
Cardiovascular Autonomic Neuropatia ca predictor al Morbiditatea cardiovasculară și Mortalitatea, 363
TULBURĂRI CARDIOVASCULARE ASOCIAT CU AUTONOMIC CARDIOVASCULAR NEUROPATIE, 363
Ischemie miocardica silentioasa, 363
hipertensiune arterială, 363
Disfuncție ventriculară stângă, 363
Prelungirea intervalului QT, 363
Tensiune arterială circadiană anormală Model, 364
Intoleranță la efort, 364
Rigiditate arterială, 364
DETECȚIA AUTONOMIEI CARDIOVASCULARE SUBCLINICE NEUROPATIE, 364
Detectarea în practica clinică, 364
Evaluarea Vagosympathetic Activitate în cercetare clinică, 365
CONTEXTUL CLINIC, 365
Diagnosticarea sistemului cardiovascular Neuropatia autonomă în Pacienți simptomatici, 365
Screening Asimptomatic Pacienți, 366
MANAGEMENTUL AUTONOMIC CARDIOVASCULAR NEUROPATIE, 366
Rolul controlului glicemic, 366
Managementul tahicardiei și Hipotensiune arterială ortostatică, 367
REFERINȚE, 367

Neuropatia autonomă cardiovasculară (CAN) este definită ca afectarea controlului autonom al sistemului cardiovascular în cadrul diabetului zaharat după excluderea altor cauze. CAN este de obicei detectată într-un stadiu subclinic prin intermediul mai multor teste reflexe autonome cardiovasculare și poate afecta pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 (T1DM sau T2DM). Controlul slab al glicemiei este un factor determinant major al acestei complicații. CAN prezice o mortalitate mai mare și poate induce modificări cardiovasculare semnificative la pacienții cu diabet.

FIZIOLOGIA DEZECHIULUI VAGOSIMPATETIC

Relațiile dintre disfuncția autonomă cardiacă și rezistența la insulină sunt complexe. Fiecare dintre ele îl poate agrava pe celălalt (Fig. 29-1). Mai mult, dezechilibrul vagosimpatic poate induce modificări hemodinamice.

Rolul afectarii vagosimpatice în rezistența la insulină

Obezitatea este un factor determinant major al CAN la pacienții cu DZ2. Datele sugerează că disfuncția autonomă cardiacă poate apărea la persoanele obeze înainte de diabet. La pacienții obezi, testele cardiac vagale arată mai des afectarea la cei cu sindrom metabolic, iar afectarea este mai proporțională cu severitatea perturbărilor componentelor sindromului. La persoanele cu sindrom metabolic, activitatea crescută a sistemului nervos simpatic a fost asociată cu mai multe componente ale sindromului metabolic, inclusiv tensiune arterială crescută (TA). [1] Cu toate acestea, dacă această tulburare contribuie la dezvoltarea sindromului metabolic sau este o consecință a acestuia rămâne încă o chestiune de dezbatere. Deoarece disfuncția autonomă cardiacă poate apărea la indivizi cu doar una sau două anomalii metabolice fără rezistența la insulină, disfuncția autonomă cardiacă este sugerată să precedă rezistența la insulină în sindromul metabolic. [2] Această ipoteză este susținută puternic de o demonstrație recentă că progresia către DZT2 este asociată cu un impuls simpatic central crescut, răspunsul simpatic tocit și dispoziția alterată a norepinefrinei. [3] Într-adevăr, depresia vagală și predominanța simpatică ar putea contribui la rezistența la insulină și la scăderea secreției de insulină. Mai multe constatări susțin această ipoteză. La pacienții obezi normotensivi, distribuția centrală a grăsimii este asociată cu o activitate simpatică mai mare. [4] Sa constatat că utilizarea glucozei se corelează negativ cu raportul de frecvență joasă-frecvență înaltă (LF/HF) la analiza spectrală a variațiilor ritmului cardiac (HR), ceea ce înseamnă că utilizarea glucozei a fost redusă atunci când activitatea simpatică a fost relativ mai mare. [5] Am raportat că la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă vagală, nivelurile de insulină s-au corelat negativ cu rata de oxidare a glucozei (calorimetrie indirectă), sugerând o rezistență la insulină mai severă, care poate rezulta din nou din hiperactivitate simpatică. [6]

Efectele insulinei și peptidei asemănătoare glucagonului 1 asupra activității autonome

Hiperinsulinemia ulterioară rezistenței la insulină poate, de asemenea, modula activitatea autonomă și poate induce modificări ale parametrilor hemodinamici. [7] Insulina poate crește ușor HR, așa cum se arată în timpul clampurilor euglicemice hiperinsulinemice la persoanele sănătoase. [8, 9] Creșterea FC rezultă atât din depresia vagală [8, 9] și activarea simpatică cardiacă, așa cum este indicată de creșterea activității nervoase simpatice musculare (MSNA), [9, 10] catecolaminele plasmatice, [11] iar în unele studii [8] Raportul LF/HF (un indice pentru predominanța simpatică relativă). Efectele simpatoexcitatorii ale insulinei rezultă dintr-o acțiune nervoasă centrală și posibil din activarea baroreflexului secundar vasodilatației periferice induse de insulină. Cu toate acestea, în timpul insulinei clamp schimbarea în cardiac

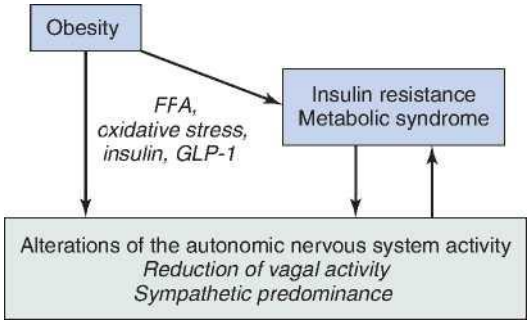


FIGURE 29-1 Relationships between cardiac autonomic dysfunction and obesity and insulin resistance. FFA = Free fatty acids; GLP-1 = glucagon-like peptide 1.

activitatea autonomă spre predominanța simpatică a fost raportată a fi mai mică la obezi decât la persoanele slabe [12] iar la pacientii rezistenti la insulina, [13] sugerând că hiperinsulinemia cronică poate preveni îmbunătățirea suplimentară a tonusului simpatic al car diac în timpul unei creșteri acute a insulinei.

În plus, date recente sugerează că hormonul incretină peptida 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) poate juca, de asemenea, un rol în acest context. În ceea ce privește efectele GLP-1 asupra activității autonome , s-a demonstrat că atât administrarea acută, cât și cronică a exendin-4 agonistului receptorului GLP-1 central de lungă durată reduce puterile HF și LF ale variațiilor HR și inhibă neurotransmisia către neuronii vagali cardiaci. [14] GLP-1, administrat periferic sau central, crește, de asemenea, activitatea simpatică la șobolani. [15] Studii suplimentare privind efectele GLP-1 asupra activității autonome trebuie efectuate la pacienții diabetici și obezi pentru a determina rolul GLP-1 în aceste populații.

Astfel, insulina și GLP-1 sunt capabile să inducă depresia vagală și activarea simpatică (vezi Fig. 29-1). Ambii hormoni pot afecta potențial TA cu efecte care ar putea diferi în funcție de prezența hipertensiunii arteriale, a insuficienței cardiace autonome și a funcției endoteliului.

Dezechilibru vagosimpatic și modificări hemodinamice

Activitatea simpatică a fost mai mare și sensibilitatea baroreflexă mai grav afectată la persoanele cu obezitate și hipertensiune arterială decât la cei cu obezitate sau hipertensiune arterială numai [16] și, în mod similar, pentru persoanele cu sindrom metabolic și hipertensiune arterială, [17] sugerând că hiperactivitatea simpatică poate contribui la hipertensiune arterială. Insuficiența vagală și/sau hiperactivitatea simpatică pot contribui, de asemenea, la tahicardia sinusală în repaus.

În stadiile avansate ale diabeticului CAN activitatea simpatică este deprimată, ceea ce poate induce hipotensiune arterială ortostatică (OH). [18] Hipotensiunea postprandială poate apărea și ca urmare a vasodilatației splanhnice induse de masă, în timp ce răspunsul simpatic este tocit (Fig. 29-2).

DATE EPIDEMIOLOGICE

Prevalența și corelațiile neuropatiei autonome cardiovasculare

În studiile clinice care au inclus atât pacienți cu DZ1, cât și cu DZ2, prevalența CAN confirmată (definită prin cel puțin două rezultate anormale ale testului reflex autonom cardiovascular [CART]) a fost de aproximativ 20%. [19 , 20] Cu toate acestea, ratele de prevalență au crescut odată cu vârsta și durata diabetului (până la 35% la pacienții cu DZ1 și 65% la pacienții cu diabet zaharat de lungă durată). Controlul glicemic și prezența complicațiilor microvasculare (polineuropatie , retinopatie, nefropatie) sunt alte corelate ale CAN. [19 - 21] De asemenea, a fost raportat un rol contributiv al mai multor factori de risc cardiovascular (TA mare sau hipertensiune arterială, fumat, dislipidemie, exces de greutate sau obezitate în DZ2, circumferință mare a taliei, niveluri ridicate de insulină în DZ2 și boli cardiovasculare). Influența excesului de greutate și a obezității este susținută de prevalența ridicată a activității vagale cardiace afectate la pacienții obezi nediabetici [22] și constatarea unei corelații inverse între variabilitatea HR și greutatea corporală în populația generală. [23] Acest lucru sugerează că - disfuncția cardiacă autonomă precede debutul DZ2 și ar putea juca un rol în tulburările metabolice.

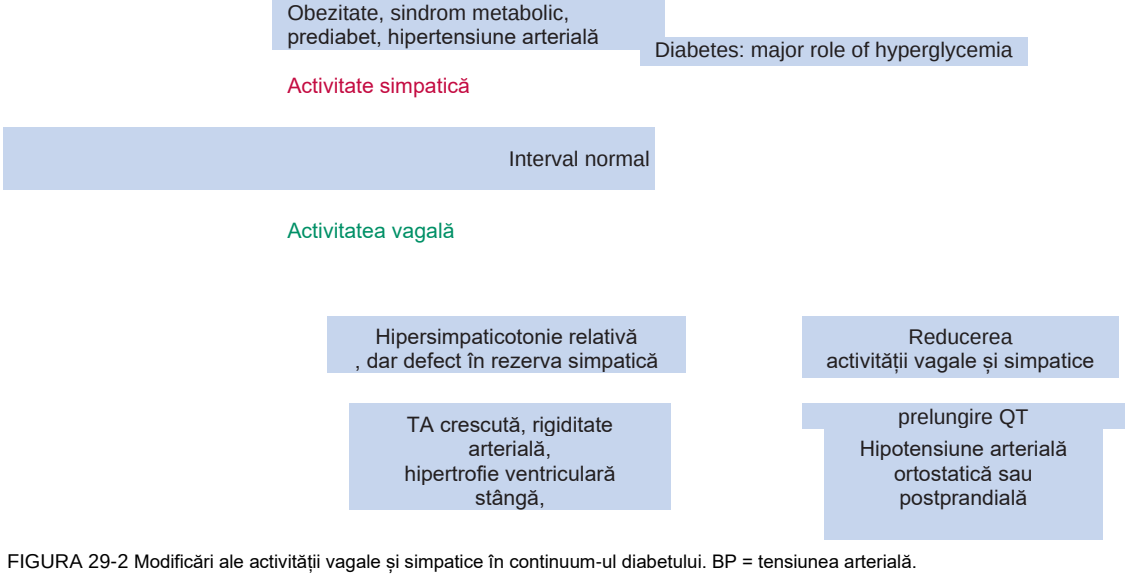


FIGURA 29-2 Modificări ale activității vagale și simpatice în continuum-ul diabetului. BP = tensiunea arterială.

Neuropatia autonomă cardiovasculară ca predictor al morbidității și mortalității cardiovasculare

CAN este un marker de risc pentru toate cauzele și mortalitatea cardiacă, accidentul vascular cerebral, evenimentele coronariene, ischemia miocardică silențioasă (SMI), insuficiența cardiacă, aritmia, moartea subită și progresia nefropatiei. [24] O meta-analiză a 15 studii longitudinale, care au inclus 2900 de pacienți urmăriți timp de 1 până la 16 ani, a arătat că diagnosticul de CAN pe baza a cel puțin două rezultate anormale CART a determinat un risc relativ de mortalitate de 3,45 (interval de încredere 95% 2,66-4,47; $P < 0,001$). [25] Studii ulterioare, inclusiv studiul Action to Control Cardio vascular Risk in Diabetes (ACCORD) [26] a confirmat valoarea predictivă independentă a CAN pentru toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară (încă predictivă după ajustarea factorilor de risc cardiovascular). Prezența OH, o manifestare clinică a CAN severă, a afectat prognosticul și a fost asociată cu un risc de mortalitate mai mare decât creșterea riscului asociat cu anomaliile testului cardiac vagal. [25] Prelungirea intervalului QT corectat pentru HR (QTc), care poate rezulta din CAN, este, de asemenea, un predictor independent al mortalității cardiovasculare și de toate cauzele. [27]

TULBURĂRI CARDIOVASCULARE ASOCIATE CU AUTONOMIE CARDIOVASCULARĂ NEUROPATIE

Mai multe tulburări asociate cu CAN subclinic și ulterioare - predominanței simpatice pot explica creșterea evenimentelor cardiovasculare (Fig. 29-3).

Ischemie miocardica silentioasa

SMI poate fi detectat prin ECG de stres sau prin scintigrafie miocardică de stres sau ecocardiografie. Într-o meta-analiză a 12 studii care au inclus 1468 de pacienți diabetici, SMI a fost prezent la 20% dintre cei cu CAN, comparativ cu 10% dintre cei fără CAN, cu un raport al ratei de prevalență de 1,96. [28] Studiul Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD), care a evaluat rolul screening-ului de rutină pentru ischemie utilizând teste nucleare de stres în comparație cu îngrijirea obișnuită, a arătat că la 1123 de pacienți cu T2DM, o manevră Valsalva anormală a fost cel mai puternic determinant al SMI. [29] Cea mai mică cuartilă a răspunsului HR în testul minciună la statul în picioare a fost asociată cu un raport de risc ajustat de 4,33 pentru moartea cardiacă sau infarctul miocardic nefatal pe o perioadă medie de urmărire de 4,8 ani. [30] În plus, am raportat că CAN crește riscul cardiac asociat cu SMI. [31] Astfel, testarea CAN poate fi considerată o componentă principală a unui tipar de risc specific diabetului zaharat pentru a identifica pacienții cu risc ridicat la care screening-ul pentru SMI este mai mult. eficient, [32] deşi eficacitatea unei astfel de strategii aşteaptă confirmarea într-un studiu clinic controlat.

Hipertensiune arterială

Un defect al activității vagale ar putea contribui la hipertensiune arterială printr-o anulare relativ simpatică. Acest lucru este susținut de un studiu la șobolani cu obezitate hipotalamică ventromedială care a prezentat o bradicardie marcată și doar o creștere ușoară a TA. La acești șobolani, tonusul vagal al inimii a fost crescut, iar secreția medularei suprarenale a fost îmbunătățită probabil ca urmare a hiperinsulinemiei. În plus, s-a observat o activitate vagală crescută, iar răspunsul cardiac la stimularea beta-agoniştilor a fost, de asemenea, crescută. [33] Acest lucru sugerează că activitatea vagală ridicată poate fi protectoare împotriva hipertensiunii arteriale asociate cu obezitatea. La pacienții cu DZ1 sau DZ2 am arătat că prevalența hipertensiunii arteriale a crescut odată cu severitatea CAN, ceea ce susține rolul CAN care contribuie la hipertensiunea la pacienții diabetici. [34] În plus, marea majoritate a pacienților cu complicații macrovasculare, retinopatie sau nefropatie au prezentat profilul CAN-plus-hipertensiune arterială, care este în concordanță cu un efect dăunător al CAN asupra hemodinamicii și structurii vasculare, aditiv la efectele hipertensiunii. [34] În mod similar, am găsit recent o relație între severitatea disfuncției autonome car diac și prevalența hipertensiunii la pacienții obezi nediabetici (date nepublicate).

Disfuncție ventriculară stângă

S-a raportat că CAN este asociată cu disfuncția sistolică a ventriculului stâng și în special cu disfuncția diastolică. [35, 36] Cu toate acestea, este dificil de evaluat rolul independent al CAN în aceste tulburări și în insuficiența cardiacă cronică, deoarece fibroza miocardică interstițială și modificările microangiopatice sau metabolice pot contribui, de asemenea, la boala miocardică diabetică și la disfuncția ventriculară stângă.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea QTc poate rezulta din dezechilibrul inervației simpatice cardiace, dar și din modificări metabolice și electrolitice miocardice, hipertrofie ventriculară stângă, boală coronariană și factori genetici. Într-o meta-analiză a 17 studii care au inclus 4584 de pacienți diabetici, prelungirea QTc (QT corectat pentru HR > 441 milisecunde) a fost un indice specific (86%), dar insensibil (28%) al CAN. [37] Folosind înregistrări electrocar diografice de 24 de ore , am arătat că modulația zi-noapte a relației QT/RR-interval a fost modificată la pacienții cu CAN fără boală coronariană sau disfuncție sau hipertrofie a ventriculului stâng, cu un model zi-noapte inversat și o dependență crescută de QT-HR nocturnă. [38]

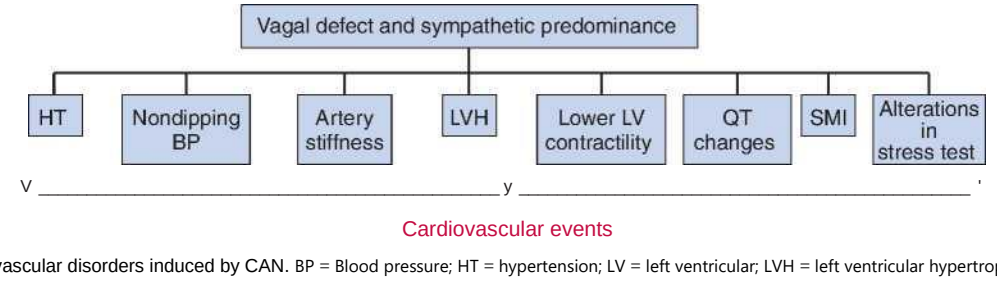


FIGURE 29-3 Cardiovascular disorders induced by CAN. BP = Blood pressure; HT = hypertension; LV = left ventricular; LVH = left ventricular hypertrophy; SMI = silent myocardial infarction.

La pacienții cu DZ1, s-a raportat că prelungirea QTc a apărut frecvent în timpul hipoglicemiei peste noapte și este asociată cu tulburări ale frecvenței și ritmului cardiac. Prelungirea reversibilă a intervalului QTc poate fi indusă de hiperglicemie și de hipoglicemie acută atât la pacienții sănătoși, cât și la cei diabetici. Aceste descoperiri susțin o bază aritmică pentru sindromul „mort în pat" și, posibil, un rol provocator în evenimentele cardiovasculare de activare simpatică indusă de hipoglicemie. [39] Astfel, prezența CAN poate identifica pacienții diabetici mai susceptibili la efectele nocive ale hipoglicemiei, în special printre cei cu o boală coronariană. Testarea CAN poate servi, de asemenea, pentru a informa alegerea țintelor de control glicemic în funcție de profilul de risc al pacientului și pentru a echilibra avantajul tratamentului agresiv de scădere a glicemiei față de riscul acestuia. Mai mult, măsurarea QTc poate fi utilizată pentru stratificarea riscului cardiovascular. [24]

Model circadian anormal al tensiunii arteriale

Un model circadian anormal al tensiunii arteriale la monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (ABPM) este asociat cu CAN. Modificările normale circadiene ale TA se caracterizează prin niveluri mai scăzute în timpul nopții decât în timpul zilei. Din CAN pot rezulta nondipping și invers, definite ca atenuarea sau pierderea TA și, respectiv, căderea nocturnă. Mai multe studii au legat nondipping-ul de modificări ale variației circadiane a activității simpaticovagale, constând într-o creștere diminuată a activității vagale și predominanța simpatică în timpul nopții. [40, 41] Nondipping sau reverse dipping a fost asociat cu hipertrofia ventriculului stâng [42] și sa descoperit că prezice progresia nefropatiei independent de nivelul TA la 24 de ore. Astfel, ABPM poate fi utilă la pacienții cu CAN pentru a detecta perturbarea variabilității circadiane normale a TA, pentru a determina stratificarea riscului pentru mortalitatea cardiovasculară și progresia nefropatiei și pentru a ajusta - tratamentul antihipertensiv.

Intoleranța la exercițiu

La pacienții diabetici cu neuropatie autonomă cardiacă, capacitatea de efort și răspunsurile HR, TA și volumul de infarct cardiac la efort sunt diminuate, cu o scădere suplimentară a capacității de efort și a răspunsului TA la pacienții cu neuropatie vagală și OH. Severitatea CAN se corelează invers cu creșterea maximă a FC în timpul efortului, ceea ce sugerează contribuția CAN la modificarea toleranței la efort. [43] Am constatat, de asemenea, o afectare a recuperării FC după efort la pacienții diabetici cu CAN, dar fără SMI. Testarea CAN oferă un instrument util pentru a identifica pacienții cu performanțe potențial slabe la efort și pentru a preveni rezultatele adverse atunci când pacienții sunt introduși în programele de antrenament. [24] Astfel, testarea CAN poate fi luată în considerare înainte de un test de efort de stres și, de asemenea, înainte de inițierea unui program de activitate fizică viguroasă. [24]

Rigiditate arterială

Folosind analiza spectrală, am arătat la pacienții obezi și diabetici hipertensivi că vârful de frecvență joasă a variațiilor TA sistolice în poziția în picioare, care reflectă activitatea simpatică, s-a corelat semnificativ cu presiunea pulsului măsurată în poziția culcat, sugerând că o creștere a rigidității arteriale este asociată cu o creștere a simpatiei. activitate. [44] În studiul Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications , funcția CAN a fost evaluată la o populație T1DM cu debut în copilărie și a fost asociată cu o rigiditate arterială crescută măsurată 18 ani mai târziu. [45] Unele date experimentale susțin rolul unui posibil efect protector al activității vagale și un rol agravant al predominanței simpatice în rigiditatea arterială. [46]

DETECȚIA NEUROPATIEI AUTONOMIE CARDIOVASCULARE SUBCLINICE

Detectarea în practica clinică

Teste standard

CAN subclinic este o afecțiune frecventă care este de obicei documentată cu CART-uri, standardul de aur pentru testarea clinică automată. Aceste teste constau în analiza răspunsului HR la respirația profundă, culcarea în picioare și manevra Valsalva (teste HR) și răspunsul TA la statul în picioare. [24] Variațiile HR în timpul acestor teste sunt indici în principal ai funcției parasimpatice, în timp ce prezența OH indică un defect simpatic (Tabelul 29-1). Cunoașterea intervalelor normale legate de vârstă ale rezultatelor testului HR este obligatorie pentru o analiză precisă a rezultatelor (Fig. 29-4). Aceste teste sunt neinvazive , sigure, relevante clinic, ușor de efectuat, sensibile, specifice, reproductibile și standardizate. [24] Cu toate acestea, în absența datelor privind riscul potențial de complicații retiniene , evitarea manevrei Valsalva la pacienții cu retinopatie proliferativă poate fi adecvată. [24]

CART-urile trebuie efectuate cu evitarea factorilor de confuzie. Pacienților li se va cere să evite exercițiile fizice intense în cele 24 de ore premergătoare testelor și băuturile cu cafenea, fumatul și alcoolul cu cel puțin 2 ore înainte de teste. Testarea trebuie efectuată la post sau la cel puțin 2 ore după o masă ușoară, iar la pacienții tratați cu insulină la cel puțin 2 ore după administrarea de insulină cu acțiune scurtă , și nu în timpul hipoglicemiei sau hiperglicemiei marcate . În plus, rezultatele testelor trebuie interpretate cu prudență la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică , insuficiență respiratorie, sindrom de apnee obstructivă în somn sau boli cardiace, în special insuficiență cardiacă. Ar trebui luată în considerare o - eliminare adecvată a medicamentelor interferente, în special a diureticelor, agenților simpatolitici și a medicamentelor psihoactive, iar dacă acest lucru nu este fezabil, atunci rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

CART-urile trebuie efectuate într-un mod standardizat, variațiile HR în timpul testelor fiind analizate cu ajutorul unui

TABEL 29-1 Teste pentru detectarea neuropatiei autonome cardiovasculare subclinice în practica clinică sau în cercetarea clinică

SETARE	TESTE
Teste standard în practica clinică	Analiza variațiilor HR în timpul: • Respirație profundă • Mințit în picioare • Valsalva Evaluați hipotensiunea posturală
În cercetarea clinică	• Sensibilitate baroreflex vagal cardiac • Măsuri în domeniul frecvenței HR și Variațiile TA • Măsurarea activității nervoase simpatice musculare sau cutanate • Catecolaminele plasmatice • Imagistica simpatică a inimii

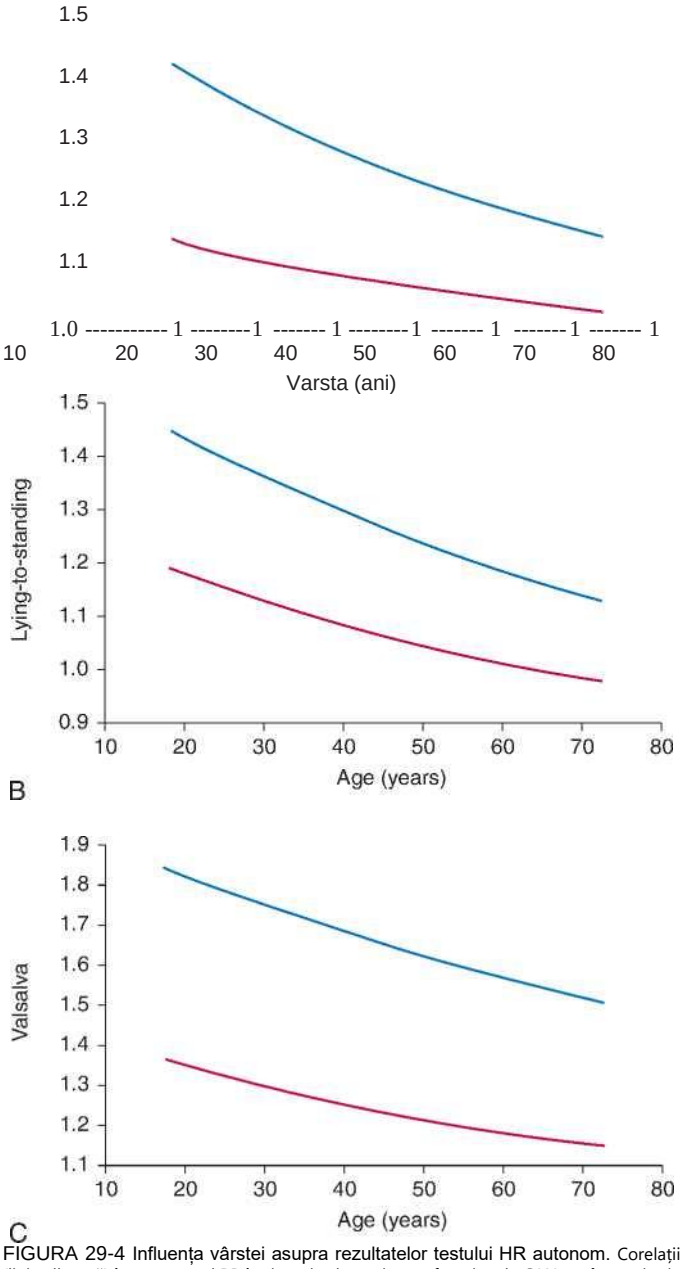


FIGURA 29-4 Influența vârstei asupra rezultatelor testului HR autonom. Corelații (linia albastră) între raportul RR în timpul celor trei teste funcționale CAN — A, respirație profundă; B, mințit în picioare; și C, Valsalva - cu vârsta la indivizii sănătoși. Rezultatele obținute la un pacient trebuie să fie localizate pe cifre. Rezultatele sunt anormale dacă sunt sub linia percentilei a 5-a (linia roșie). *(Modificat din Valensi P: Comment rechercher une neuropathie autonome cardiaque? În: Coeur et Diabète, Frison Roche Ed, Paris, 1999.)*

cardiograf simplu sau un sistem informatic electrocardiografic. Pe scurt, testul de respirație profundă constă în șase cicluri respiratorii profunde într-un minut în poziție culcat; rezultatul este exprimat ca valoarea medie a raportului dintre RR maxim (intervalul dintre două unde R consecutive pe electrocardiogramă [ECG]) în timpul expirării și RR minim în timpul inspirației la fiecare ciclu respirator. Pentru testul mincat până în picioare, pacientul este rugat să rămână întins timp de 1 minut și apoi să se ridice rapid; rezultatul este exprimat ca raportul dintre cel mai lung interval RR (aproximativ a 30-a bătaie după ridicarea în picioare) și cel mai scurt interval RR (aproximativ a 15-a bătaie). Testul Valsalva se efectuează cu pacientul așezat. El sau ea i se cere

expirați adânc pentru a menține presiunea de 40 mm Hg timp de 15 secunde; raportul Valsalva este calculat prin cel mai lung interval RR după expirare împărțit la cel mai scurt interval RR în timpul expirării. OH este definită ca o reducere a TA sistolică de cel puțin 20 mm Hg sau a TA diastolică de cel puțin 10 mm Hg în decurs de 3 minute de la starea în picioare și o scădere a TA sistolică de 30 mm Hg la pacienții hipertensivi. [24]

Stadializarea neuropatiei autonome cardiovasculare

Un diagnostic cert al stadializării CAN și CAN necesită mai mult de un test HR și măsurarea răspunsului TA la starea în picioare. Un rezultat anormal al testului cardiovagal identifică starea de CAN posibil sau precoce, care urmează să fie confirmată în timp; sunt necesare cel puțin două rezultate anormale ale testelor cardiovagale dintre cele trei teste HR pentru un diagnostic cert sau confirmat de CAN. Prezența OH în plus față de anomaliile testului HR identifică CAN sever sau avansat (Fig. 29-5). [18, 24]

Evaluarea activității vagosimpatice în cercetarea clinică

Abordări mai sofisticate pentru evaluarea CAN pot fi utilizate în cercetarea clinică, inclusiv măsurători în domeniul frecvenței ale variațiilor HR și TA, sensibilitatea baroreflexă, activitatea nervoasă simpatică musculară sau cutanată, catecolaminele plasmatice și imagistica simpatică cardiacă (vezi Tabelul 29-1). [18, 47]

- Indicii domeniului de frecvență pot fi obținuți prin analiza spectrală a variațiilor HR aplicate pe înregistrări ECG scurte (de la 5 la 7 minute) și mai lungi (24 de ore). Puterea spectrală HF oferă o măsură a modulației parasimpatice, în timp ce puterea LF evaluează atât modulația simpatică, cât și parasimpatică. Puterea LF a variațiilor BP oferă o măsură a modulației simpatice.
- Sensibilitatea baroreflexului vagal cardiac poate fi evaluată prin analiza răspunsului FC și TA la perturbări farmacologice sau spontane ale TA.
- Fluxul simpatic poate fi măsurat direct prin micro -electrozi introduși într-un fascicul al unui nerv simpatic distal pe piele sau mușchi, în repaus și ca răspuns la diverse perturbări fiziologice.
- Activitatea simpatică a întregului corp este evaluată prin măsurarea concentrațiilor plasmatice de noradrenalină și adrenalină.
- Inervația simpatică cardiacă poate fi analizată prin studii scintigrafice efectuate cu analogi radiomarcați ai noradrenului (iod-123 [^{123}I]–metaiodobenzilguanidină [MIBG] sau carbon-11 [^{11}C]–hidroxiefedrină [HED]).

CONTEXTUL CLINIC

Diagnosticul neuropatiei autonome cardiovasculare la pacienții simptomatici

Manifestările simptomatice ale CAN includ tahicardie sinusală în repaus, OH, hipotensiune arterială postprandială și toleranță slabă la efort.

Pacienții pot raporta palpitații, iar tahicardia poate fi observată în mod repetat. Dovezile emergente cu privire la valoarea prognostică a HR în repaus au condus la sfatul din -ghidurile actuale pentru hipertensiune pentru a măsura HR în practica clinică [48] și să-l folosească pentru stratificarea riscului cardiovascular și ca țintă terapeutică la pacienții cu risc ridicat. [24]

OH poate rezulta din CAN avansat și alți factori, inclusiv medicamente și hipovolemie. OH poate induce simptome ortostatice, inclusiv amețeli, vedere încețoșată, leșin sau durere în gât sau umăr când stați în picioare și poate

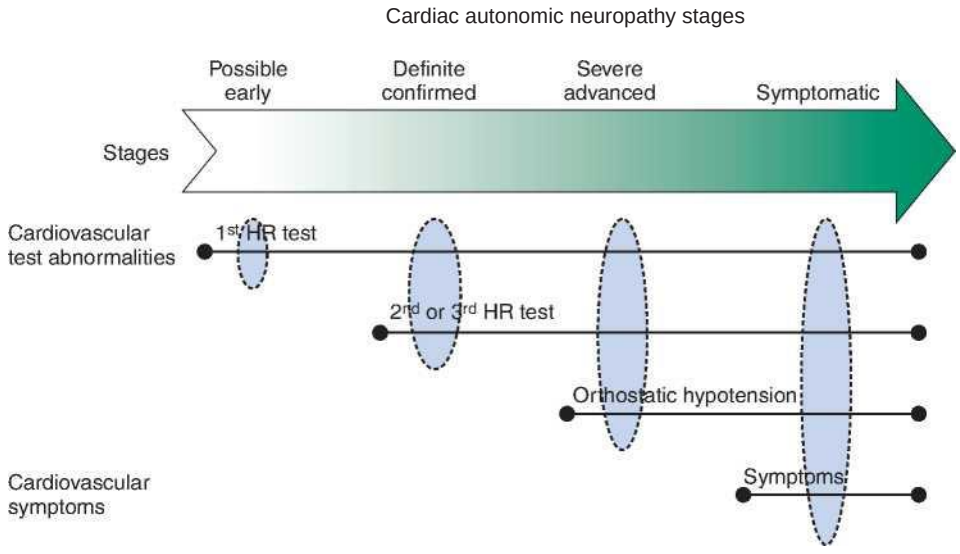


FIGURE 29-5 Staging cardiac autonomic neuropathy (CAN). *(Modified from Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al: on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy: Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management,* Diabetes Metab Res Rev, *2011 [Epub ahead of print].)*

induce căderi la adulții în vârstă. Simptomele pot fi invalidante și reprezintă adesea o barieră în calea unui tratament antihipertensiv eficient.

Hipotensiunea postprandială poate induce amețeli și leșin . După excluderea oricărei hipoglicemie concomitente, - hipotensiunea postprandială poate fi confirmată prin automăsurarea TA sau monitorizarea TA pe 24 de ore.

Cauza potențială a CAN în aceste manifestări sau în nondipping sau inversă sau prelungirea intervalului QT ar trebui confirmată de CART.

Screeningul Pacienților Asimptomatici

În octombrie 2009, la Toronto (Canada), au fost convocate grupuri de experți pentru a furniza actualizări cu privire la neuropatiile diabetice. Ei au sugerat screening-ul pentru CAN la diagnosticul de T2DM și la 5 ani după diagnosticul de T1DM, în special la pacienții cu risc mai mare de CAN din cauza unui istoric de control glicemic slab, factori de risc cardiovascular, neuropatie periferică diabetică și complicații macroangiopatice și microangiopatice ale diabetului. [18]

MANAGEMENTUL NEUROPATIEI AUTONOMIE CARDIOVASCULARE

Rolul controlului glicemic

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) a fost un studiu clinic multicentric, randomizat, conceput pentru a determina dacă un regim de tratament intensiv îndreptat spre menținerea concentrațiilor de glucoză din sânge cât mai aproape de normal ar afecta apariția sau progresia complicațiilor vasculare precoce la pacienții cu DZ1. Acest studiu a arătat că tratamentul intensiv cu insulină a redus incidența CAN cu 53% în comparație cu terapia convențională. În studiul Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), o urmărire prospectivă observațională a cohortei DCCT, prevalența și incidența CAN la al 13-lea până la al 14-lea an după închiderea DCCT au rămas semnificativ mai scăzute în fostul grup intensiv decât în fostul grup convențional (Tabelul 29-2). [49] În studiul Steno-2, care a inclus 160 de pacienți T2DM cu microalbuminurie, an

TABELUL 29-2 Managementul neuropatiei autonome cardiovasculare

Rolul controlului glicemic	Previne CAN și agravarea acesteia la pacienții cu DZ1. Evitați hipoglicemia la pacienții cu CAN.
Managementul tahicardiei	Beta-blocantele cardioselective pot fi utilizate pentru a trata tahicardia de repaus asociată cu CAN.
Managementul OH	Identificați alte cauze ale OH - în special, epuizarea volumului. Evitați medicamentele care exacerbează simptomele posturale. Educați pacienții cu privire la strategiile comportamentale, aportul crescut de lichide și sare dacă nu este contraindicat. Folosiți îmbrăcăminte elastică peste picioare și abdomen. Dacă simptomele persistă, luați în considerare un tratament farmacologic, cântărind riscurile potențiale față de

intervenția intensivă a riscului cardiovascular multifactorial bazată pe reglarea strictă a glucozei și utilizarea blocanților sistemului renină-angiotensină, aspirinei și agenților hipolipemianți au redus progresia sau dezvoltarea CAN în comparație cu grupul de terapie convențională. [50]

Cu toate acestea, realizarea unui control strâns al glicemiei este asociată cu un risc crescut de evenimente hipoglicemice. Prin activarea simpatică, hipoglicemia poate crește TA, poate prelungi intervalul QT cu risc mai mare de aritmie, poate crește încărcarea cardiacă și poate reduce rezerva coronariană. [39] Aceste efecte ar putea fi mai mari la pacienții cu depresie vagală și hipersimpaticotonie relativă cu potențială amplificare la cei tratați cu insulină (Fig. 29-6). Hipoglicemia poate avea, de asemenea, unele efecte dăunătoare întârziate asupra funcției sistemului nervos autonom și poate afecta răspunsurile la episoadele hipoglicemice viitoare. Într-adevăr, s-a demonstrat la indivizii sănătoși că un clam hipoglicemic de 2 ore la 2,8 mmol/L deprimă reactivitatea simpatică măsurată 16 ore mai târziu. [51] O astfel de depresie prelungită a reactivității simpatice după un episod hipoglicemic poate contribui la hipoglicemia viitoare și la lipsa percepției hipoglicemiei recurente. Acest concept de insuficiență autonomă asociată cu hipoglicemie repetată este susținut de inversarea

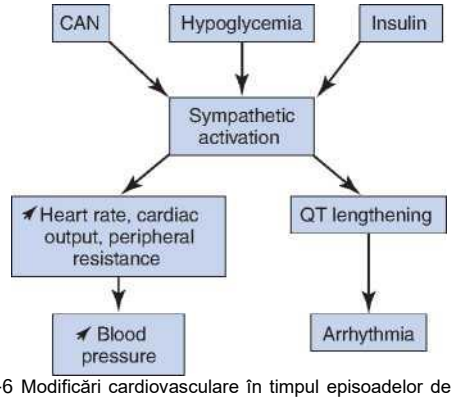


FIGURA 29-6 Modificări cardiovasculare în timpul episoadelor de hipoglicemie. Efecte suplimentare potențiale ale neuropatiei cardiace autonome (CAN) și ale tratamentului cu insulină.

neconștientizarea hipoglicemiei și îmbunătățirea răspunsului epinefrinei la hipoglicemie după evitarea scrupuloasă a hipoglicemiei timp de 2 până la 3 săptămâni. [52] În total, aceste date ar trebui să conducă la prevenirea hipoglicemiei la pacienții cu CAN, în special la cei cu boală coronariană.

Managementul tahicardiei și al hipotensiunii ortostatice

O creștere a variabilității HR a fost descrisă la pacienții diabetici care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) , blocanți ai receptorilor angiotensinei II de tip 1, beta-blocante cardioselective fără activitate simpatomimetică intrinsecă, digoxină și verapamil. Beta-blocantele cardioselective pot fi utilizate pentru a trata tahicardia de repaus asociată cu CAN.

La pacienții cu OH, primii pași sunt identificarea altor cauze ale OH - de exemplu, depleția de volum - și evitarea medicamentelor care exacerbează simptomele posturale, cum ar fi medicamentele psihotrope, diureticele și antagoniștii receptorilor alfa-adrenergici; să educe pacienții cu privire la strategiile comportamentale (de exemplu, mișcări treptate în etape cu schimbare posturală, poziție în pat cu capul sus în timpul somnului) și aportul crescut de lichide și sare dacă nu este contraindicat; și să prescrie folosirea articolelor de îmbrăcăminte elastice peste picioare și abdomen. Dacă simptomele persistă, trebuie luat în considerare un tratament farmacologic, cântărind riscurile sale potențiale față de beneficiul său posibil (echilibru între creșterea TA în picioare și evitarea hipertensiunii arteriale marcate în decubit dorsal). Agonistul alfa $_{1\text{- adrenergic}}$ periferic selectiv midodrina este un medicament de primă linie. Drocortizonul gripal , eritropoietina (în special la pacienții cu anemie asociată cu CAN sever) și acarboza (utilă în atenuarea hipotensiunii postprandiale) sunt alte tratamente posibile (vezi Tabelul 29-2).

În concluzie, evaluarea CAN este relevantă în practica clinică pentru diagnosticarea formelor asimptomatice de CAN, pentru a confirma cauza CAN la pacienții cu tahicardie în repaus și hipotensiune ortostatică și pentru a explica simptomele (de exemplu, simptome gas-trointestinale sau urinare) care sugerează disfuncția autonomă diabetică. CAN contribuie la creșterea riscului cardiovascular la pacienții cu diabet. Detectarea CAN poate ajuta la adaptarea strategiilor terapeutice și a programelor de exerciții fizice. Poate ajuta în tratamentul individualizat al OH, al tahicardiei și al non-dipping și nocturn hipertensiune arterială. În prezența CAN, medicamentele cu consecințe adverse asupra sistemului autonom trebuie evitate, iar medicamentele cu potențialul de a prelungi intervalul QT trebuie excluse acolo unde este posibil. Evaluarea CAN este, de asemenea, relevantă pentru adaptarea țintelor glicemice ale terapiei antidiabetice.

Referințe

1. Licht CM, Vreeburg SA, van Reedt Dortland AK, și colab.: Creșterea simpatiei și scăderea activității parasimpatice, mai degrabă decât modificările activității axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale sunt asociate cu anomalii metabolice, *J Clin Endocrinol Metab* 95:2458, 2010.
2. Chang CJ, Yang YC, Lu FH și colab.: Funcția autonomă cardiacă alterată poate precede rezistența la insulină în sindromul metabolic, *Am J Med* 123:432, 2010.
3. Straznicky NE, Grima MT, Sari CI și colab.: Disfuncția neurodrenergică de-a lungul continuuului diabetului : un studiu comparativ la subiecții cu sindrom metabolic obezi, *Diabet* 61:2506, 2012.
4. Grassi G, Dell ' Oro R, Facchini A, et al: Efectul distribuției de grăsime corporală centrală și periferică asupra funcției simpatice și baroreflexe la normotensivii obezi, *J Hypertens* 22:2363, 2004.
5. Lindmark S, Lo€nn L, Wiklund U, et al: Disregulation of the autonomic nervous system poate fi o legătură între adipozitatea viscerală și rezistența la insulină, *Obes Res* 13:717 – 728, 2005.
6. Valensi P, Lormeau B, Dabbech M, et al: Termogeneza indusă de glucoză, inhibarea ratei de oxidare a lipidelor și disfuncția autonomă la femeile obeze non-diabetice, *IntJ Obes Relat Metab Dis ord* 22:494, 1998.
7. Valensi P, Chiheb S, Fysekidis M: Modificări induse de peptida-1 de insulină și glucagon în ritmul cardiac și activitatea vagosimpatică: de ce contează? *Diabetologia* 56:1196, 2013.
8. Bellavere F, Cacciatori V, Moghetti P, et al: Acute effect of insulina on autonomic regulation of the cardiovascular system: a study by heart rate spectral analysis, *Diabet Med* 13:709, 1996.
9. Van De Borne P, Hausberg M, Hoffman RP și colab.: Hiperinsulinemia produce retragere vagală cardiacă și activare simpatică neuniformă la subiecții normali, *Am J Physiol* 276:178, 1999.
10. Vollenweider L, Tappy L, Owlya R și colab: Activare simpatică indusă de insulină și vasodilatație în mușchiul scheletic. Efectele rezistenței la insulină la subiecții slabi, *Diabetes* 44:641, 1995.
11. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al: Effect of insulina and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man, *Diabetes* 30:219, 1981.
12. Paolisso G, Manzella D, Tagliamonte MR și colab.: Efectele diferitelor rate de perfuzie de insulină asupra variabilității ritmului cardiac la subiecții slabi și obezi, *Metabolism* 48:755, 1999.
13. Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR și colab.: Efectele insulinei asupra sistemului nervos autonom cardiac în stări rezistente la insulină, *Clin Sci (Lond)* 98:129, 2000.
14. Griffioen KJ, Wan R, Okun E și colab.: Stimularea receptorului GLP-1 deprimă variabilitatea ritmului cardiac și inhibă neurotransmisia către neuronii vagali cardiaci, *Cardiovasc Res* 89:72, 2011.
15. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN și colab.: Stimularea receptorului peptidei-1 de tip glucagon crește tensiunea arterială și ritmul cardiac și activează neuronii de reglare autonomă, *J Clin Invest* 110:43, 2002.
16. Grassi G, Seravalle G, Dell ' Oro R, et al: Adrenergic and reflex abnormalities in obezity-related hypertension, *Hypertension* 36:538, 2000.
17. Grassi G, Dell ' Oro R, Quarti-Trevano F, et al: Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome, *Diabetologia* 48:1359, 2005.
18. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al: Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group: Diabetic neuropaties : update on definiții, criterii de diagnostic, estimarea severității și tratamente, *Dia betes Care* 33:2285, 2010.
19. Valensi P, Pariès J, Attali JR: Grupul francez pentru cercetarea și studiul neuropatiei diabetice: Neuropatia autonomă cardiacă la pacienții diabetici: influența duratei diabetului, a obezității și a complicațiilor microangiopatice - studiul multicentric francez, *Metabolism* 52:815, 2003.
20. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al: EURODIAB Prospective Complications Study Group: Risk Factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus, *Diabetologia* 48:164, 2005.
21. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, et al: DiaCAN Multicenter Study Group: Prevalența și corelațiile clinice ale neuropatiei diabetice autonome și periferice cardiovasculare la pacienții care frecventează centrele de diabet, *Diabete Metab* 19:143, 1993.
22. Valensi P, Thi BN, Lormeau B, et al: Cardiac autonomic function in obese patients, *Int J Obes Relat Metab Disord* 19:113, 1995.
23. Valensi P, Extramiana F, Lange C, et al: Grupul de studiu DESIR: Influența glicemiei asupra ritmului cardiac și a funcției autonome cardiace. Studiul DESIR, *Diabet Med* 28:440, 2011.
24. Spallone V, Ziegler D, Freeman R și colab.: în numele grupului de consens Toronto privind neuropatia diabetică: Neuropatia autonomă cardiovasculară în diabet: impact clinic, evaluare, diagnostic și management, *Diabetes Metab Res Rev* 2011 [Epub înainte de imprimare].
25. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI și colab.: Asocierea între neuropatia autonomă cardiovasculară și mortalitatea la persoanele cu diabet: o meta-analiză, *Diabetes Care* 26:1895, 2003.
26. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC și colab.: Grupul de studiu Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study: Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), *Diabetes Care* 33:1578, 2010.
27. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, și colab.: Grupul de studiu KORA: Predicția mortalității folosind măsuri de disfuncție autonomă cardiacă în populația diabetică și nondiabetică: studiul de cohortă MONICA/KORA Augsburg, *Diabetes Care* 31:556, 2008.
28. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al: Diabetic autonomic neuropathy, *Diabetes Care* 26:1553, 2003.
29. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators : Detection of silent myocardial ischemia in asimptomatic myocardial subjects: the DIAD study, *Diabetes Care* 27:1954, 2004.
30. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al: Investigatorii DIAD: Rezultate cardiace după screening-ul pentru boala coronariană asimptomatică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: studiul DIAD: un studiu controlat randomizat, *JAMA* 301:1547, 2009.
31. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, și colab.: Valoarea predictivă a neuropatiei cardiace autonome la pacienții diabetici cu sau fără ischemie miocardică silentioasă, *Diabetes Care* 24:339, 2001.
32. Valensi P, Cosson E: Nu este încă momentul să încetăm screeningul pacienților diabetici pentru ischemie miocardică silențioasă, *Diabetes Metab* 36:91, 2010.
33. Valensi P, Doaré L, Perret G și colab.: Activitate vagosympathetic cardiovasculară la șobolani cu obezitate hipotalamică cu disc ventrom, *Obes Res* 11:54, 2003.
34. Ayad F, Belhadj M, Pariès J, et al: Asocierea dintre neuropatia autonomă cardiacă și hipertensiune și influența sa potențială asupra complicațiilor diabetice, *Diabet Med* 27:804, 2010.
35. Dinh W, Füth R, Lankisch M și colab.: Neuropatia autonomă cardiovasculară contribuie la disfuncția diastolică a ventriculului stâng la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și toleranță afectată la glucoză supuși angiografiei coronariene, *Diabet Med* 28:311, 2011.
36. Zola B, Kahn JK, Juni JE, et al: Funcție cardiacă anormală la pacienții diabetici cu neuropatie autonomă în absența bolii cardiace ischemice, *J Clin Endocrinol Metab* 63:208, 1986.
37. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS: Reevaluarea rolului QTc în diagnosticul insuficienței autonome în rândul pacienților cu diabet, *Diabetes Care* 23:241, 2000.
38. Valensi P, Johnson NB, Maison-Blanche P, et al: Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients, *Diabetes Care* 25:918, 2002.

39. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V: Hypoglycemia, diabet, and cardiovascular events, *Diabetes Care* 33:1389, 2010.
40. Spallone V, Bernardi L, Ricordi L și colab.: Relația între ritmurile circadiene ale presiunii sanguine și echilibrul simpatovagal în neuropatia autonomă diabetică, *Diabetes* 42:1745, 1993.
41. Spallone V, Maiello MR, Morganti R, și colab.: Utilitatea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale în predicția prezenței neuropatiei autonome la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, *J Hum Hypertens* 21:381, 2007.
42. Vinik AI, Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, *Circulation* 115:387, 2007.
43. Hilsted J: Fiziopatologie în neuropatia autonomă diabetică: studii cardiovasculare, hormonale și metabolice, *Diabetes* 31:730, 1982.
44. Brahimi M, Dabire H, Platon P și colab.: Rigiditate arterială și activitate cardiovasculară vagosympathetic la pacienții obezi normotensivi și hipertensivi și diabet de tip 2, *Arch Mal Coeur* 94:944, 2001.
45. Prince CT, Secrest AM, Mackey RH și colab.: Neuropatia autonomă cardiovasculară, colesterolul HDL și fumatul se corelează cu markerii de rigiditate arterială determinați 18 ani mai târziu în diabetul de tip 1, *Diabetes Care* 33:652, 2010.
46. Cosson E, Valensi P, Laude D și colab: Rigiditatea arterială și sistemul nervos autonom în timpul dezvoltării șobolanilor grasi diabetici Zucker, *Diabetes Metab* 35:364, 2009.
47. Bernardi L, Spallone V, Stevens M și colab.: în numele grupului de consens Toronto privind neuropatia diabetică: metode de investigare pentru funcția autonomă cardiacă în studiile de cercetare umană, *Diabetes Metab Res Rev* 2011 [Epub înainte de tipărire].
48. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al: European Society of Hypertension, European Society of Cardiology: 2007 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hyperten sion of the European Society of Hyperten sion (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), *Blood Press* 16:1075.
49. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al: DCCT/EDIC Research Group: Effects of prior intensive insulina therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC), *Circulation* :208919.
50. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabet, *N Engl J Med* 358:580, 2008.
51. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al: Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascu lar function: implications for rigorous glycemic control, *Diabetes* 58:360, 2009.
52. Cryer PE: Bariera hipoglicemiei în diabet, *Diabet* 57:3169, 2008.

30 Disparități în ceea ce privește riscul de diabet, consecințele cardiovasculare și femeile de îngrijire, minoritățile etnice și persoanele în vârstă

Cheryl P. Lynch, Kelly J. Hunt și Leonard E. Egede

DISPARITĂȚI ÎN RISCUL DE DIABET, 369

DISPARITĂȚI ÎN CARDIOVASCULAR CONSECINTE, 369
Comorbiditățile diabetului în rasă și minorități etnice, 369
Diabet Comorbidități în femei, 372
Disparități în accesul la îngrijire, 372
Disparități de sex în accesul la îngrijire, 373
Disparități etnice în accesul la Îngrijire, 373
Disparități legate de vârstă în accesul la Îngrijire, 374

IDENTIFICAREA, DESCRIEREA ȘI PREVENIREA ÎN GRUPURI CU RISC MARE: PRE-DIABET, 375

MULȚUMIRI, 376

REFERINȚE, 376

DISPARITĂȚI ÎN RISCUL DE DIABET

Diabetul de tip 2 este o problemă în creștere care este în strânsă paralelă cu epidemia de obezitate și pune o povară severă asupra resurselor de îngrijire a sănătății din Statele Unite (vezi și Capitolul 1). Diabetul afectează în prezent 25,8 milioane de americani, 8,3% din populația Statelor Unite, dintre care aproximativ 95% au diabet de tip 2. [1,2] Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta diabet de tip 2 pentru persoanele născute în 2000 în Statele Unite a fost estimat la 32,8% la bărbați și 38,5% la femei. [3] Diabetul afectează toate vârstele, sexul, grupurile etnice și rasiale, dar afectează în mod disproporționat populațiile minoritare, afro-americanii și hispanicii având un risc crescut de a dezvolta diabet de două ori până la trei ori față de albii. [2,4] Proiecțiile indică faptul că peste jumătate dintre femeile hispanice (adică, 52,5%), aproape jumătate dintre femeile afro-americane (adică, 49,0%) și aproape una din trei femei albe (adică, 31,2%) vor dezvolta diabet în timpul vieții. [3] Previziunile sunt puțin mai scăzute la bărbați, dar rămân ridicate, cu 45,5% dintre bărbații hispanici, 40,2% dintre bărbații afro-americani și 26,7% dintre bărbații albi estimați să dezvolte diabet în timpul vieții. [3]

Pe măsură ce prevalența diabetului zaharat crește, indivizii sunt diagnosticați la vârste mai fragede, ceea ce duce la o durată mai mare și o sarcină a comorbidității și o mortalitate mai precoce. [3] La afro-americani , diabetul diagnosticat la 50 de ani implică să trăiești cu diabet pentru peste un sfert din viață (adică, durata medie , 18,1 ani; 10,1 ani de viață pierduți), iar diagnosticul la 30 de ani implică să trăiești cu diabet zaharat aproape jumătate din viață (adică, durata medie, 28,2 ani; 17 ani de viață pierduți). [3] În panica lui și albii, diagnosticul la vârsta de 30 de ani implică în mod similar să trăiești cu diabet zaharat pentru peste jumătate din viață (adică, durata medie, 37,7 și, respectiv, 35,3 ani; 14,8 și, respectiv, 13,2 ani de viață pierduți). [3]

Din 1980 până în 2011, pe baza informațiilor din National Health Interview Survey (NHIS), [5,6] prevalența persoanelor cu diabet auto-raportat a crescut cu 167% (de la 0,6% la 1,6%) pentru cei cu vârste cuprinse între 0 și 44 de ani, 118% (de la 5,5% la 12,0%) pentru cei cu vârste cuprinse între 45 și 64 de ani, 140% (9,1% la 21% la 21,8% și 21,86%) pentru cei cu vârste cuprinse între 21,8% și 21,86% (8,9% până la 20,0%) pentru cei cu vârsta de 75 de ani și peste (Fig. 30-1). În general, pe tot parcursul perioadei de timp,
procentul persoanelor cu diabet diagnosticat a crescut la toate grupele de vârstă. În 2011, procentul de diabet diagnosticat în rândul persoanelor cu vârste cuprinse între 65 și 74 de ani (21,8%) a fost de peste 13 ori mai mare decât al persoanelor sub 45 de ani (1,6%). NHIS este un studiu de sănătate al populației civile, neinstituționalizate, din gospodăriile Statelor Unite și a fost efectuat în mod continuu din 1957 de către Centrul Național pentru Statistică în Sănătate (NCHS), Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). [5,6] În 2011, 63% dintre cazurile incidente la adulți (adică cazurile diagnosticate în anul precedent) de diabet au fost diagnosticate la pacienți cu vârste cuprinse între 40 și 64 de ani. [6] Aproximativ 16% au fost diagnosticați la indivizi mai tineri de 40 de ani și aproximativ 21% au fost diagnosticați la indivizi de 65 de ani sau mai mult (Fig. 30-2). [6,7]

Din 1980 până în 1998, prevalența ajustată în funcție de vârstă a diabetului auto-raportat diagnosticat pentru bărbați și femei a fost similară. Cu toate acestea, în 1999 procentul pentru bărbați a început să crească într-un ritm mai rapid decât procentul pentru femei. Din 1980 până în 2011, procentul ajustat în funcție de vârstă a diabetului diagnosticat a crescut de la 2,7% la 6,9% pentru bărbați și de la 2,9% la 5,9% pentru femei (Fig. 30-3).

Folosind date din NHIS, incidența diabetului diagnosticat în Statele Unite a fost estimată între 1997 și 2011 și în această perioadă de timp, incidența ajustată în funcție de vârstă a diabetului diagnosticat a crescut în rândul tuturor grupurilor rasiale și etnice și a fost mai mare la afro-americani și hispanici decât la albi. Incidența ajustată în funcție de vârstă a diabetului diagnosticat a fost de 12,4/1000 la afro-americani, 11,1/1000 la panica lui His și 7,0/1000 la albi (Fig. 30-4).

DISPARITĂȚI ÎN CONSECINȚE CARDIOVASCULARE

Comorbidități de diabet în rasă și minorități etnice

Diabetul este a șaptea cauză de deces în Statele Unite. Studiile anterioare raportează o creștere de până la trei ori a riscului de mortalitate asociat cu diabetul. [8–13] În studiul Framing ham Heart Study, care a inclus bărbați și femei albe care trăiau în Framingham între 1950 și 1975, raportul de risc (HR) ajustat în funcție de vârstă și sex asociat diabetului

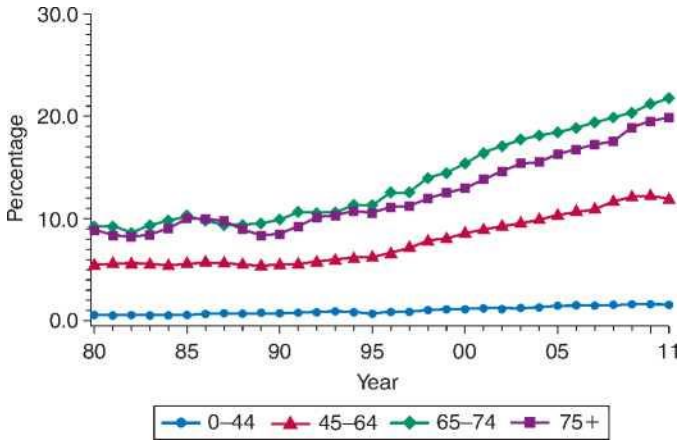


FIGURE 30-1 Percentage of civilian, noninstitutionalized population with diagnosed diabetes, by age, United States, 1980-2011. *(Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. Percentage of civilian, noninstitutionalized population with self-reported physician diagnosed diabetes, by age, United States, 1980-2011. Data from the National Health Interview Survey, National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. Available at: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figbyage.htm. Accessed on 5/11/2014.)*

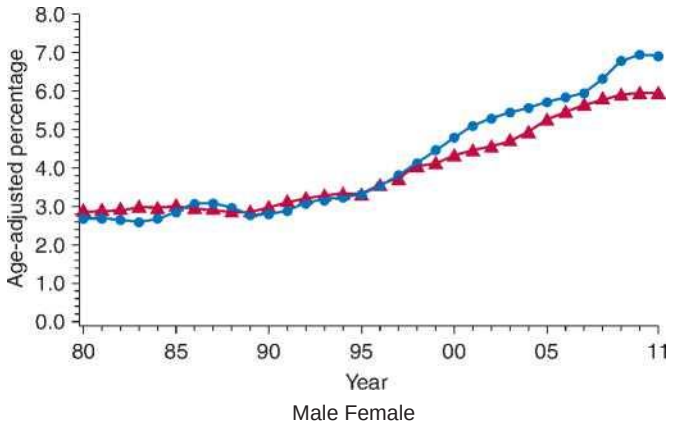


FIGURE 30-3 Age-adjusted percentage of civilian, noninstitutionalized population with diagnosed diabetes, by sex, United States, 1980-2010. *(Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. Age-adjusted percentage of civilian, noninstitutionalized population with diagnosed diabetes, by sex, United States, 1980-2011. Data from the National Health Interview Survey, National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. Available at: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figbysex.htm. Accessed on 5/11/2014.)*

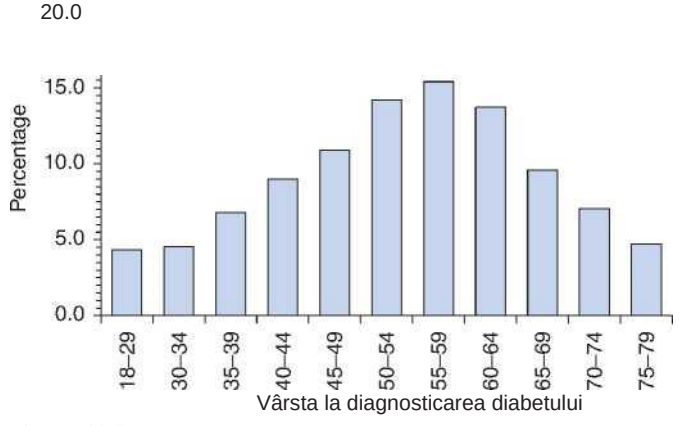


FIGURA 30-2 Distribuția vârstei la diagnosticarea diabetului zaharat în rândul cazurilor incidente la adulți la pacienții cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani, Statele Unite, 2008. *(Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation. Distribuția vârstei la diagnosticarea diabetului zaharat în rândul cazurilor incidente la adulți, 8 ani, în Statele Unite ale Americii, 1720, 1720). din National Health Interview Survey, National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. Disponibil la: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/age/fig1.htm .*

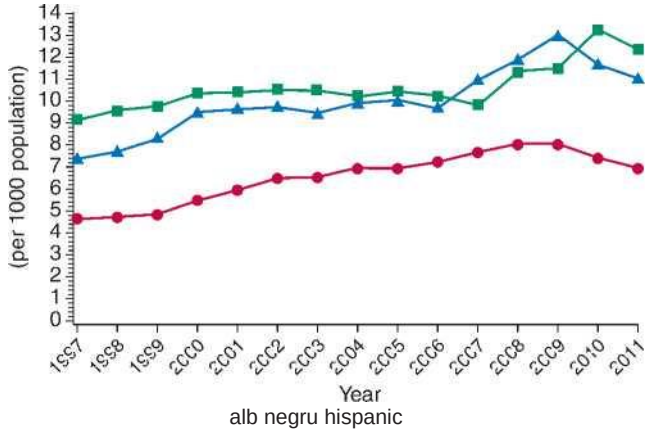


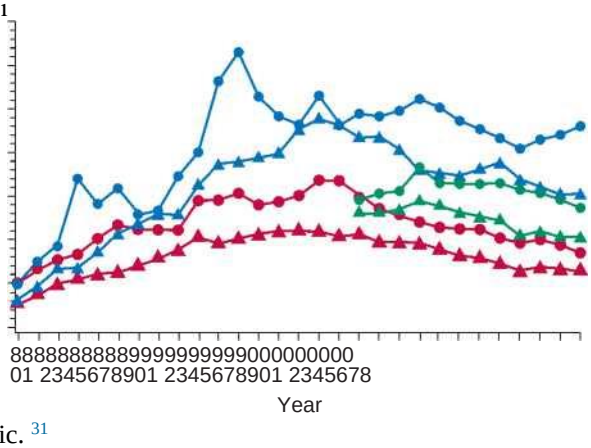
FIGURA 30-4 Incidența ajustată în funcție de vârstă a diabetului zaharat auto-raportat diagnosticat la 1000 de populație cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani, în funcție de rasă sau etnie, Statele Unite, 1997-2010. *(Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), Centrul Național pentru Prevenirea Bolilor Cronice și Promovarea Sănătății, Division of Diabetes Translation. Incidența ajustată în funcție de vârstă a diabetului auto-raportat diagnosticat la 1000 de populație cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 de ani, după rasă sau etnie, Statele Unite, 1997-2011, National Interview Data Health Division, National Statistics Health Division. Statistici interviuri disponibile la: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/ incidență/fig6.htm . Accesat pe 5/11/2014.)*

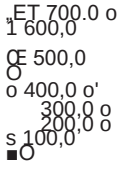
pentru mortalitatea de orice cauză a fost 2,44 (interval de încredere [IC] 95% 1,99-2,98), în timp ce HR respectiv pentru perioada 1976-2001 a fost 1,95 (IC 95% 1,63-2,33). [12] HR ajustat în funcție de vârstă și sex pentru diabet la albii non-hispanici în San Antonio Heart Study, un studiu de cohortă de albi non-hispanici și mexicani americani care trăiesc în San Antonio, Texas, este de 1,88 (95% CI 1,28-2,77) și este comparabil cu rezultatele din a doua perioadă a studiului Framingham Heart Study. [14] În schimb, la mexicanii americani născuți în SUA din San Antonio Heart Study, a existat un risc de mortalitate crescut de trei ori asociat cu diabetul. [14] În mod neașteptat, în San Antonio Heart Study, ajustarea pentru factorii de risc cardiovascular a modificat asocierile doar ușor, indicând faptul că riscul crescut de mortalitate asociat cu diabetul la mexican-americanii născuți în SUA este independent de factorii de risc cardiovascular, cel puțin în măsura în care au fost ajustați.

În Statele Unite, diabetul este o cauză majoră a bolilor de inimă și a accidentului vascular cerebral, precum și principala cauză de insuficiență renală, amputații netraumatice ale membrelor inferioare și dezvoltarea orbirii la adulți (vezi și capitolele 7 , 11 , 27 și 28). Incidența bolilor coronariene este de două ori până la cinci ori mai mare la cei cu diabet, comparativ cu cei fără diabet [9, 15–19]; riscul de insuficiență renală este de două ori mai mare, riscul de orbire este de 20 de ori mai mare și riscul de amputare a membrelor inferioare este de 40 de ori mai mare la cei cu diabet, comparativ cu cei fără diabet. [20, 21] La Veterans Health Administration (VHA), diabetul reprezintă aproximativ 50% din evenimentele cerebrovasculare, 40% dintre pacienții cu boală renală în stadiu terminal care primesc dializă și peste 70% din amputații. [22]

În comparație cu albii, afro-americanii cu diabet zaharat prezintă un risc mai mare de complicații legate de obicei de hipertensiune arterială

inclusiv boala renală în stadiu terminal, amputația extremităților inferioare , orbirea și accidentul vascular cerebral. Acest lucru nu este surprinzător, având în vedere că este bine stabilit că hipertensiunea arterială este mai frecventă și mai puțin controlată la afro-americani decât la albi. [23] - [25] În studiile efectuate cu ajutorul celui de-al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III), prezența oricărei leziuni de retinopatie diabetică a fost cu 46% mai mare la afro-americani decât la albi, afro-americanii, de asemenea, mai susceptibili de a avea retinopatie moderată sau severă în comparație cu albii. [26] Boala renală în stadiu terminal este o problemă în creștere în Statele Unite, diabetul reprezentând aproximativ 45% dintre pacienții noi care necesită terapie de substituție renală și incidența bolii renale în stadiu terminal crescând cu peste 80% între 1993 și 2003. [27] Diferențele în boala renală în stadiu terminal sunt vaste, cu rate de incidență de 976/milion la afro-americani și 277/milion la albi în 2009, o incidență de 3,5 ori mai mare la afro-americani decât albii. [27, 28] Între 1980 și 2008, incidența ajustată în funcție de vârstă a tratamentului (adică, dializă sau transplant de plante) pentru boala renală în stadiu terminal la indivizii cu diabet a variat în funcție de rasă și grupe de gen (Fig. 30-5). [29] Printre persoanele cu diabet, incidența bolii renale în stadiu terminal a fost cea mai mare la bărbații afro-americani și cea mai scăzută la femeile albe. La albii și afro-americanii cu diabet zaharat, incidența bolii renale în stadiu terminal a crescut în anii 1980, dar a început să scadă în anii 1990. [29] Acest lucru poate fi explicat prin creșterea incidenței bolii renale în stadiu terminal în populația SUA, deoarece, deși în ultimii ani un procent mai mic de indivizi cu diabet zaharat au dezvoltat o boală renală în stadiu terminal incident, numărul total de indivizi cu diabet zaharat și boală renală în stadiu terminal continuă să crească. Într-un studiu realizat în cadrul Administrației Veteranilor, în care diferențele în ceea ce privește statutul socioeconomic (SES) și accesul la îngrijire sunt limitate, afro-americanii cu diabet erau, de asemenea, mai predispuși să aibă nefropatie și boală renală în stadiu terminal decât albii cu diabet după ajustarea pentru vârstă, sex și statut economic. [31]





—•— Mascul alb —•— Mascul negru — •— Mascul hispanic
-A- Femeie albă —A— Femeie neagră —A— Femeie hispanica

FIGURA 30-5 Incidența ajustată în funcție de vârstă a bolii renale în stadiu terminal asociat cu diabetul zaharat (ESRD-DM) la 100.000 de persoane cu diabet, după rasă, etnie și sex, Statele Unite, 1980-2008. *(Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), Centrul Național pentru Prevenirea Bolilor Cronice și Promovarea Sănătății, Division of Diabetes Translation. Incidența ajustată în funcție de vârstă a bolii renale în stadiu terminal asociat diabetului zaharat (ESRD-DM) la 100.000 de persoane cu diabet zaharat, după rasă, etnie și sex, Statele Unite ale Americii, 10980-2019. National Health Interview Survey, National Center for Health Statistics, disponibil la: http://. www.cdc.gov/diabetes/statistics/esrd/fig5.htm . Accesat pe 14.11.2013.)*

Similar cu boala renală în stadiu terminal, incidența și prevalența amputării extremităților inferioare este mai mare la afro-americanii cu diabet zaharat decât la albii cu diabet. Folosind ratele de externare ajustate în funcție de vârstă pentru amputația netraumatică a extremităților inferioare, la albi ratele au scăzut de la 6,2/1000 de persoane cu diabet în 1988 la 2,3/1000 de persoane cu diabet în 2009. [32] În aceeași perioadă, ratele au scăzut și la afro-americani, de la 6,7/1000 la 4,5/1000 de persoane cu diabet zaharat, dar au rămas aproape de două ori mai mari în comparație cu albii în 2009. Într-un studiu realizat în cadrul Administrației Veteranilor, afro-americanii cu diabet zaharat aveau mai multe șanse de a suferi o amputație de extremitate inferioară cu diabet. [33]

Spre deosebire de bolile microvasculare, complicațiile macrovasculare, inclusiv infarctul miocardic și mortalitatea cardiovasculară, care sunt în mod obișnuit legate de dislipiemia , par să aibă rate similare sau chiar mai mici la afro-americanii cu diabet zaharat decât la albii cu diabet. [34] Ratele similare sau chiar mai scăzute ale bolilor de inimă la afro-americani pot fi rezultatul profilurilor lor lipidice distincte, dar favorabile, în comparație cu cei albi. [35 , 37]

În comparație cu albii, mexicanii americani cu diabet au un risc mai mare de boli microvasculare, precum și macrovasculare. [13 , 38] În NHANES III, prezența oricărei leziuni de retinopatie diabetică a fost cu 84% mai mare la mexicani-americani decât la albi, mexicanii americani fiind, de asemenea, mai susceptibili de a avea retinopatie moderată sau severă în comparație cu albii. [26] Ratele bolii renale în stadiu terminal sunt, de asemenea, mai mari la hispanici decât la albi. [29 , 30] În 1997, când Sistemul de date renale al Statelor Unite a început să colecteze informații despre etnie , incidența ajustată în funcție de vârstă a bolii renale în stadiu terminal a fost de 293,2/100.000 de bărbați și 264,1/100.000 de femei cu diabet (vezi Fig. 30-5). [29 , 30] În 2008, ratele au scăzut la 271,8/100.000 de bărbați și 205,8/100.000 de femei cu diabet. Cu toate acestea, spre deosebire de afro-americani, americanii mexicani cu diabet par , de asemenea, să aibă un risc crescut de boli macrovasculare în comparație cu cei albi, deși există în continuare unele controverse. [29 , 30] Într-un studiu pe 827 de participanți la Studiul San Antonio Heart Study cu diabet zaharat, HR ajustate în funcție de vârstă și sex au indicat că mexicanii americani născuți în SUA cu diabet au un risc cu 70% mai mare de mortalitate de orice cauză și un risc cu 60% mai mare de mortalitate cardiovasculară decât albii non-hispanici cu diabet. [13] În San Luis Valley Diabetes Study, dintre participanții non-diabetici, mexicani-americanii și albii prezentau un risc egal de apariție a bolii coronariene incidente (CHD), în timp ce participanții cu diabet zaharat, albii prezentau un risc mai mare decât mexicani-americanii de apariție a bolii coronariene incidente. [39] În schimb, un proiect de supraveghere la nivel comunitar, Corpus Christi Heart Project, a raportat o incidență mai mare a bolii coronariene internate în rândul mexicanilor americani decât al albilor, [40.] o rată mai mare a mortalității CHD în rândul mexicanilor americani decât al albilor non- hispanici , [41 , 42] și o mortalitate mai mare la nivelul comunității CHD (atât în spital, cât și în afara acesteia) la mexicani-americani decât la albii non-hispanici. [43]

Factorii potențial asociați cu diferențele rasiale sau etnice în sarcina comorbidității includ diferențele biologice în severitatea diabetului declanșate de factori genetici sau de mediu, precum și diferențele în accesul la îngrijirea sănătății, practicile de tratament și eforturile continue de prevenire. Din păcate, markerii disponibili ai diferențelor biologice în severitatea bolii , inclusiv utilizarea medicamentelor, utilizarea insulinei, nivelurile de glucoză a jeun și durata diabetului zaharat recunoscut clinic sunt intrinsec legați de utilizarea și tratamentul sănătății. Acces sporit

îngrijirea și conștientizarea bolii au ca rezultat probabil un timp mai scurt până la recunoașterea și tratamentul bolii, o prevalență mai mare a diabetului recunoscut, o prevalență mai scăzută a diabetului nerecunoscut și rezultate îmbunătățite. Durata diabetului diagnosticat și durata diabetului nediagnosticat (adică timpul până la recunoaștere și tratament) pot afecta, de asemenea, severitatea și rezultatele în mod diferit în funcție de populație.

Comorbiditățile diabetului la femei

Un număr mare de studii și cel puțin trei meta-analize au examinat dacă diabetul reduce diferența de sex în mortalitatea CHD. [44–46] Rapoartele din două dintre cele trei meta- analize indică faptul că impactul diabetului zaharat asupra riscului de deces prin CHD este mai mare la femei decât la bărbați și că factorii de risc standard pentru bolile cardiovasculare (BCV) nu țin cont pe deplin de diferența de sex, [44,46.] întrucât a treia meta-analiză a constatat că nivelurile ridicate ale factorilor de risc standard de BCV (adică vârsta, hipertensiunea, colesterolul total și fumatul) sunt responsabile pentru riscul relativ în exces de mortalitate prin CC la femeile cu diabet zaharat față de bărbații cu diabet zaharat. [45] Creșterile specifice sexului ale factorilor de risc de BCV (stabiliți sau noi), interacțiunile specifice sexului între factorii de risc BC sau susceptibilitatea crescută a substratului specifică sexului pot opera toate pentru a reduce diferența de sex în mortalitatea BC în rândul persoanelor cu diabet zaharat. Dacă diferențele dintre nivelurile factorilor de risc de BCV (confirmate sau noi) sunt responsabile pentru atenuarea totală sau parțială a diferenței de sex al mortalității BCV la indivizii cu diabet zaharat, atunci, comparativ cu bărbații, femeile cu diabet trebuie să aibă niveluri mai ridicate ale factorilor de risc BCV. Acest lucru ar putea fi explicat dacă diabetul ar avea un efect mai advers asupra nivelurilor factorilor de risc BCV (stabilit sau nou) la femei decât la bărbați, sau dacă diabetul și BCV au avut un antecedent comun care a afectat diferit bărbații și femeile. Factori de risc crescut de BCV la persoanele prediabetice, [47–51] risc crescut de BCV înainte de un diagnostic clinic de diabet în Studiul de sănătate a asistentelor, [48] și grosimea intima-media crescută a arterei carotide la - persoanele predispuse abetice în studiul din Mexico City [52] fiecare sugerează o stare aterogenă înainte de debutul diabetului clinic, care este în concordanță cu o cauză comună care stă la baza diabetului și BCV. Mai mult, sindromul metabolic, recunoscut ca un grup de factori de risc BCV care coincide frecvent cu rezistența la insulină și hiperglicemia, [53,54.] poate fi o manifestare precoce a cauzei comune care stau la baza diabetului și a bolii coronariene.

Obezitatea, în special adipozitatea centrală crescută, afectează diferit bărbații și femeile și este distribuită diferit între bărbați și femei cu și fără diabet. În studiul Strong Heart Study, diferențele în raportul talie-șold și circumferința taliei între indivizii diabetici și non-diabetici au fost mai mari la femei decât la bărbați. [55] Studiile indică, de asemenea, că modificările adverse ale lipoproteinelor asociate cu diabetul afectează în mod diferit femeile și bărbații. [56–62] În San Antonio Heart Study, diabetul la femeile mexicane americane a fost asociat cu o creștere mai mare a colesterolului lipoproteic cu densitate joasă (LDL-C) și o scădere mai mare a nivelurilor de colesterol cu lipoproteine cu densitate mare (HDL-C) decât la bărbații mexican-americani. [61] Modificările adverse ale lipoproteinelor raportate în alte studii includ scăderi mai mari ale HDL-C, apolipoproteinei (apo) AI și ale dimensiunii particulelor LDL și creșteri mai mari ale LDL-C și apo B la femeile diabetice decât la bărbații diabetici. [56–62] Aceste modificări ale lipoproteinelor pot fi o explicație pentru diferența redusă de sex în mortalitatea CHD în rândul persoanelor cu diabet.

Disparități în accesul la îngrijire

Disparitatea în accesul la îngrijire este o problemă centrală adesea direct afectată de pacienți, furnizori și sistemul de îngrijire a sănătății. Accesul la asistență medicală este definit de Institutul de Medicină ca având „utilizarea în timp util a serviciilor personale de sănătate pentru a obține cele mai bune rezultate în materie de sănătate”. [63] Necesită intrarea în sistemul de îngrijire a sănătății, primirea de servicii necesare la locurile de îngrijire a sănătății și dezvoltarea unei relații de comunicare reciprocă și încredere cu furnizorii care răspund nevoilor individuale ale pacienților. Tendința disparităților în ceea ce privește accesul la factorii de îngrijire este prezentată anual de Agenția pentru Cercetare și Calitate în Sănătate (AHRQ) în raportul național privind disparitățile în domeniul sănătății [64] demonstrarea problemelor cu serviciile de sănătate de bază. O abordare pentru abordarea problemelor legate de accesul la îngrijirea cardiovasculară a fost introdusă de un grup de lucru ad-hoc al Colegiului American de Cardiologie la începutul anilor 1990, care a raportat și a furnizat recomandări într-o serie de rapoarte de conferință care au prezentat starea actuală a îngrijirii și recomandări pentru schimbare sau îmbunătățire (1992 și 1993). Această activitate a culminat cu o declarație oficială de politică privind accesul la îngrijirea cardiovasculară [65] care a susținut „dezvoltarea unui sistem organizat de îngrijire a sănătății pentru cei defavorizați”, accesul la „un set de bază de servicii cardiovasculare esențiale, adecvate din punct de vedere clinic” și cercetare pentru a explica „diferențele de utilizare a procedurilor de îngrijire a sănătății în anumite populații”. Astfel de eforturi au stimulat o multitudine de studii pentru a raporta aspectele fundamentale privind diferențele în prevenirea și gestionarea sănătății cardiovasculare și utilizarea și calitatea serviciilor cardiovasculare. Cu toate acestea, studiile care examinează tendințele de acces la îngrijirea cardiovasculară sunt limitate și chiar mai puține studii încearcă să explice disparitățile în accesul la îngrijirea cardiovasculară. Nu există nicio metodă formală de raportare care să dezvăluie tendințele privind disparitățile în accesul la îngrijirea cardiovasculară, în special în grupurile cu risc ridicat, cum ar fi pacienții cu BCV preexistente, diabet, hipertensiune arterială, hiperlipidemie și boală cronică de rinichi.

În ciuda înțelegerii faptului că accesul la îngrijire este un - obstacol major în calea primirii și utilizării serviciilor de îngrijire și că există disparități în ceea ce privește rasa și etnia, SES, comportamentul și practica furnizorului și factorii organizaționali, multe dintre disparitățile existente rămân neexplicate. [66] Date din Raportul național privind disparitățile în domeniul sănătății [64] indică faptul că nu a existat nicio modificare a diferențelor între ratele de acoperire a asigurărilor de sănătate pentru minoritățile etnice față de albii non-hispanici (< 70% față de 83%), cu excepția afro-americanilor, pentru care acoperirea de asigurare este acum de 81%. Va fi interesant de observat modul în care Legea privind îngrijirea la prețuri accesibile afectează disparitățile în domeniul sănătății și asistenței medicale cu extinderea acoperirii de asigurare și reducerea costurilor pentru serviciile de prevenire. Un studiu recent sugerează că cei mai importanți factori care contribuie la disparitățile tot mai mari dintre hispanici și albi sunt asigurările de sănătate, educația și diferențele de venit. [67] Astfel de disparități în ceea ce privește factorii legați de acces sunt amplificate și mai mult cu pierderea locurilor de muncă și perioadele de neasigurare în toate subgrupurile de populație. În prezent, accesul la îngrijiri specifice sănătății cardiovasculare este în mare măsură limitat de diferențele rasiale sau etnice și socioeconomice pentru boli de inimă și hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă, diabet și proceduri cardiace. [68]

Pincus și colegii săi au rezumat mai multe studii care - demonstrează disparități persistente și extinse în domeniul sănătății, conform SES, ca dovezi pentru limitările în accesul la îngrijire. [69] De exemplu, în Statele Unite, lipsa diplomei de liceu a fost un factor de risc mai mare decât factorii biologici

pentru dezvoltarea multor boli, o asociere explicată doar parțial prin vârstă, etnie, sex sau statutul de fumat. Un studiu pe 17.530 de funcționari londonezi angajați cu acces universal la Serviciul Național de Sănătate a arătat că clasificarea locurilor de muncă , ca măsură a SES, a fost un predictor mai bun al decesului cardiovascular pe parcursul a 7 ani decât nivelul colesterolului, tensiunea arterială și fumatul combinate. Disparitățile în domeniul sănătății, conform SES, s-au extins între 1970 și 1980 în Statele Unite și în Regatul Unit, în ciuda accesului universal. În cele din urmă, nivelul de educație formală a prezis - mortalitatea cardiovasculară mai bine decât atribuirea aleatorie la medicament activ sau placebo pe o perioadă de 3 ani într-un studiu clinic care a oferit acces optim la îngrijire. [69] Deși Canada are acoperire universală a sănătății, un studiu care a examinat relația dintre accesul la îngrijire și mortalitatea pe un an în rândul pacienților spitalizați cu infarct miocardic acut în Ontario Myocardial Infarct Database a arătat că rezidenții din Ontario care trăiesc în zone cu venituri mai mici au avut acces redus la proceduri invazive și rate mai mari de mortalitate în comparație cu rezidenții din cartierele mai bogate. [70]

În Statele Unite, sistemul de asistență medicală al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor (VA) al SUA este un sistem de acces universal pentru veteranii militari, dar mai multe studii au demonstrat clar disparități în prevenirea și gestionarea cardiovasculară în rândul veteranilor cu diabet zaharat. [71 , 74] Un studiu a arătat că veteranii afro-americani cu diabet erau de 0,72 ori mai puțin probabil să primească medicamente hipolipemiante decât omologii lor albi [71] și mai puțin probabil (40,9% față de 56,9%, respectiv) să atingă obiectivele specifice ghidului pentru LDL-C (< 100 mg/dL). [75] Un studiu de cohortă mare care a examinat controlul hiperglicemiei în rândul veteranilor tratați cu insulină cu diabet zaharat de tip 2 a arătat un control glicemic mai slab și un tratament cu insulină mai puțin intensiv la afro-americani în comparație cu albii. [72] Cu toate acestea, nu au fost găsite diferențe în controlul altor factori de risc cardiovascular. Diferențe etnice similare în controlul glicemic [76] iar în controlul tensiunii arteriale [77] de-a lungul timpului au fost demonstrate în studii longitudinale. Un studiu longitudinal privind controlul mai multor factori de risc cardiovascular în rândul veteranilor minorităților etnice cu diabet a arătat că negrii non-hispanici au un risc dublu de control slab, iar hispanicii au o probabilitate cu 48% mai mare de control slab, comparativ cu albii non-hispanici. [78] Asemenea disparități într-un sistem de îngrijire a sănătății care oferă un nivel universal de beneficii pentru membrii săi pot reflecta diferențe în intensitatea tratamentului, comportamentele furnizorilor (modele de prescriere) și/sau comportamentele pacienților (aderarea la medicamente) sau preferințele. [72]

Dovezile colective din aceste studii sugerează cu tărie că accesul egal la îngrijire nu se traduce neapărat în echitate în rezultatele clinice. Echitatea adevărată este atinsă atunci când există echitate în acces, utilizare și rezultate. [79] O serie de factori pot influența accesul la serviciile cardiovasculare, cum ar fi distanța geografică, barierele economice și variabilele culturale. [80] Accesul poate fi conceptualizat suplimentar pentru a include accesul general, accesul la contact și accesul la întâlniri. [81] Cu toate acestea, accesul este strâns legat de SES. În plus, SES este adesea corelat cu rasa și etnia prin variabile cheie de mediu care afectează rezultatele BCV , cum ar fi stresul de la reședința în comunități predispuse la criminalitate , locuințele necorespunzătoare, expunerea la locurile de deșeuri toxice, densitatea restaurantelor fast-food, transportul limitat și oportunitățile educaționale limitate. Prin urmare, studiile privind disparitățile în accesul la îngrijire pentru riscul și rezultatele BCV trebuie să țină cont de SES.

Disparități de sex în accesul la îngrijire

Datele privind sănătatea cardiovasculară la femei continuă să demonstreze că BCV rămâne o cauză principală de deces, deși ratele mortalității legate de BCV au scăzut de-a lungul timpului. [82] Diferențele de sex au fost, de asemenea, demonstrate în rezultatele clinice pentru BCV. O analiză transversală a 44.893 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (51% femei) a arătat că femeile cu BCV au mai puține șanse de a avea control asupra factorilor de risc modificabili importanți (tensiunea arterială sistolica [TAS], LDL-C și hemoglobina A1c [HbA1c]) și mai puțin probabil să primească un tratament intensiv pentru scăderea lipidelor. [83] În mod similar, femeile fără BCV au fost mai puțin susceptibile decât bărbații de a avea lipidele controlate, fără diferențe în controlul PAS sau HbA1c. Astfel de diferențe de tratament pot fi atribuite accesului diferit la sau utilizării îngrijirii. O meta-analiză a identificat 37 de studii cu diabet zaharat de tip 2 și cardiopatie coronară letală la un total de 447.064 de pacienți. În timp ce ratele de mortalitate pentru CHD au fost mai mari la pacienții cu diabet zaharat decât la cei fără (5,4% față de 1,6%), riscul relativ general rezumat de apariție a bolii coronariene fatale la pacienții cu diabet zaharat în comparație cu cei fără diabet a fost semnificativ mai mare în rândul femeilor (3,50, 95% CI 2,70-4,53) decât în rândul bărbaților (2,06, 95% CI 1,381). Acest exces de risc de CHD a fost atribuit factorilor pacientului și furnizorilor, cu profiluri de risc cardiovasculare mai adverse în rândul femeilor cu diabet și posibile disparități de tratament care favorizează bărbații. [84] Excesul de risc de CHD la femei a fost, de asemenea, atribuit tratamentului diferit al factorilor de risc cardiovascular. Studiile demonstrează o sarcină mai mare a factorilor de risc tradiționali și un efect mai mare al tensiunii arteriale și al dislipidemiei aterogene la femeile cu diabet. [85] Studiile au constatat, de asemenea, o prescriere mai mare de statine (45% față de 35%) [86] și terapie hipolipemiantă pentru a atinge nivelurile recomandate de LDL-C [87] la bărbați comparativ cu femeile cu diabet.

Studiile au arătat că femeile cu BCV sunt testate și tratate mai puțin agresiv decât bărbații și sunt mai puțin susceptibile de a suferi proceduri cardiace. Dintr-un eșantion național de planuri de sănătate comerciale, femeile cu diabet au avut o șansă cu 19% mai mică (95% CI 0,76-0,86), iar femeile cu antecedente de BCV au avut o șansă cu 28% mai mică (0,64-0,82) de a atinge obiectivul LDL-C sub 100 mg/dL. Cu toate acestea, femeile au avut rezultate mai bune decât bărbații cu controlul tensiunii arteriale (Rata cotelor [OR] 1,12; IC 95% 1,02-1,21). În ciuda accesului similar la îngrijire, s-au arătat diferențe de sex în gestionarea și rezultatele BCV în rândul acestei cohorte de pacienți asigurați privat. În general, performanța slabă în controlul LDL a fost observată atât la bărbați, cât și la femei. Acest lucru sugerează că un tratament mai puțin intensiv al colesterolului a avut loc la cohorta de femei. [88] Prin urmare, diferențele dintre modelele de îngrijire demonstrează necesitatea unor intervenții adaptate pentru a aborda disparitățile de sex.

Deși gradul de conștientizare în rândul femeilor cu privire la riscul lor de BCV s-a îmbunătățit, disparitățile de cunoștințe persistă. [89] Este deosebit de alarmant când datele sugerează că doar 57% dintre femei vor solicita îngrijiri de urgență pentru simptome care sugerează un atac de cord. [89] Lipsa priorității în abordarea sănătății cardiovasculare este susținută de constatările că femeile de vârstă mijlocie cu diabet sau afecțiuni cardiovasculare au fost mai predispuse să raporteze întârzieri în îngrijire (cu 85% până la 111% cote ajustate mai mari în rândul pacienților cu diabet, cu 56% până la 84% mai mari șanse ajustate în rândul pacienților cardiovasculari; toate $P < 0,01$) decât bărbații. [90]

Disparități etnice în accesul la îngrijire

Cel mai recent raport CDC [82] indică faptul că negrii non-hispanici continuă să aibă cele mai mari rate de prevalență ajustate în funcție de vârstă

de diabet diagnosticat (12,6%) dintre toate grupurile rasiale și etnice, iar portoricanii au avut cea mai mare rată absolută (13,8%) dintre toți hispanicii. Din 1997 până în 2011, procentul ajustat în funcție de vârstă a persoanelor cu diabet cu vârsta de 35 de ani și peste care au raportat boli de inimă sau accident vascular cerebral a fost cel mai scăzut în rândul hispanicilor în comparație cu albii sau afro-americanii . Într-o revizuire sistematică a studiilor privind disparitățile în domeniul sănătății cardiovasculare, majoritatea au fost de natură descriptivă, marea majoritate a dovezilor fiind prezentate pentru populațiile afro-americane. [91] Disparitățile în accesul la îngrijire pot include diferite modele de practică a furnizorilor, lipsa disponibilității asigurărilor și apartenența la planuri de sănătate restrictive, precum și alți factori care pot afecta în mod diferit îngrijirea anumitor grupuri de pacienți. [92] De exemplu, pot apărea diferențe între grupurile rasiale-etnice ca urmare a caracteristicilor observate ale pacientului (de exemplu, venitul, fluența limbii și starea de sănătate) și eterogenitatea neobservată (de exemplu, discriminarea, atitudinile și diferențele culturale chiar și între indivizii din cadrul aceluiași grup rasial-etnic). [92], [93] Pentru a atenua impactul unor astfel de probleme, prevederile ACA implementate recent extind accesul la serviciile de îngrijire a sănătății și vor crește diversitatea forței de muncă ca mijloc de îmbunătățire a diferențelor observate . Pe scurt, o serie de factori legați de sistem și de pacient pot contribui la disparitățile rasiale și etnice în ceea ce privește accesul la îngrijire.

Riscul mai mare de apariție a bolii coronariene fatale în rândul negrilor în comparație cu albii a fost asociat cu povara factorilor de risc cardiovascular. [94] Când alți factori de risc sunt menținuți constant, persoanele din minoritățile etnice prezintă un risc mai mare de mortalitate prin BCV la vârste mai mici decât albii non-hispanici. [95] Într-un studiu al pacienților cu venituri mici cu diabet, riscul de mortalitate de orice cauză a fost mai mare atât pentru afro-americani cu diabet (HR 1,84; 95% CI 1,71 1,99) cât și pentru cei albi cu diabet (HR 1,80; 95% CI 1,58-2,04) față de cei fără diabet. Cu toate acestea, printre cei cu diabet, mortalitatea a fost mai mică în rândul afro-americanilor decât al albilor (HR 0,78; 95% CI 0,69-0,87). Riscul de mortalitate a crescut odată cu durata diabetului, cu terapia cu insulină și cu antecedente de BCV, hipertensiune arterială și accident vascular cerebral. În ciuda unei prevalențe inițiale mai scăzute a BCV, HR asociate cu acești factori de risc multipli au avut tendința de a fi similare în funcție de sex și rasă, cu excepția unui impact mai mare al BCV prevalentă asupra mortalității în rândul afro-americanilor. Cu un SES la fel de scăzut și acces la asistență medicală, au fost identificați predictori puternici și în general similari ai mortalității pentru afro-americani și albii cu diabet zaharat, cu afro-americani la un risc de mortalitate moderat, dar semnificativ mai scăzut. [96]

Dacă factorii legați de accesul la îngrijirea sănătății pot explica în continuare disparitățile rasiale în BCV nu a fost examinat în detaliu. Studiul Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) este un studiu longitudinal pe 3075 de adulți în vârstă, care funcționează bine, cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani. Un studiu Health ABC a examinat asocierile rasiale și de îngrijire a sănătății (de exemplu, asigurări de sănătate și acces la îngrijire) cu indicatori CVD (de exemplu, hipertensiune arterială, indice scăzut al gleznei-braț și ventricular stângi au descoperit că hipertrofia afro-americană a fost comparată cu hipertrofia afro-americană). adultii. În general, îngrijirea sănătății a redus doar puțin asocierea semnificativă dintre etnia afro-americană și riscul de BCV, în timp ce rasa a rămas puternic asociată cu BCV după ajustarea pentru demografie, SES, indicele de masă corporală și comorbiditate. [97] Cu toate acestea, acest studiu poate să fi fost limitat în demonstrarea diferențelor semnificative, având în vedere că toți participanții aveau Medicare și acces la o sursă obișnuită de îngrijire și că părtinirea de selecție ar fi exclus o cohortă mai bolnavă de indivizi. Deși studiile continuă să descrie disparitățile în rezultatele BCV și să examineze motivele subterane ale acestor asocieri, cercetările privind disparitățile în accesul la și calitatea îngrijirii cardiovasculare, caracteristicile la nivel de pacient și de furnizor și interacțiunea dintre acești factori sunt necesare pentru a oferi o înțelegere mai cuprinzătoare a disparităților în rezultatele BCV.

Studiile care abordează disparitățile de sănătate cardiovasculară și accesul la îngrijirea cardiovasculară la populațiile hispanice, asiatice și native americane cu diabet sunt relativ rare. În studii mai recente în rândul adulților hispanici din SUA din medii diverse, o proporție considerabilă de bărbați și femei au avut factori de risc majori adversi. Prevalența profilurilor adverse de risc BCV a fost mai mare în rândul participanților cu origini portoricane, SES mai scăzut și niveluri mai ridicate de cultură. [98] Într-un sondaj transversal efectuat pe 211 latino-americani (predominant portoricani) cu diabet de tip 2, scorul mai mare al insecurității alimentare a fost un factor de risc pentru întâmpinarea factorului de activare (OR 1,46; 95% CI 1,17-1,82), acces la medicamente (OR 1,26; 95 CI% 1,06) și 1,5,2; 95 CI% 1,04-1,43) bariere. [99] Autoeficacitatea superioară a managementului diabetului a fost de protecție împotriva tuturor barierelor. Dovezile privind riscul de BCV cu boala în stadiu incipient demonstrează că estimările riscului cardiovascular din prehipertensiune arterială au variat de la nici o mortalitate cardiovasculară crescută, după ajustarea pentru prezența oricărui factor de risc BCV, în NHANES [100] la o creștere cu 80% a riscului de BCV cu prehipertensiune arterială până la o creștere cu 270% cu prehipertensiune arterială și diabet coexistent în rândul indienilor americani în Strong Heart Study. [101]

Disparități legate de vârstă în ceea ce privește accesul la îngrijire

Atât calitatea, cât și cantitatea accesului la îngrijirea sănătății pot fi asociate cu o sănătate mai bună prin asigurarea de sănătate. [102] Prin urmare, la adulții în vârstă, acoperirea Medicare în rândul celor cu vârsta de 65 de ani și mai mult poate îmbunătăți accesul și rezultatele. Cu toate acestea, în timp ce asigurarea tradițională Medicare a oferit adulților în vârstă o acoperire aproape universală, pachetele actuale de Medicare oferă un acces mai variabil la asistența medicală, care depinde de achiziționarea unei asigurări mintale suplimentare prin Medicare sau companii private și de selectarea unei surse regulate de îngrijire a sănătății. În mod invariabil, accesul la îngrijirea cardiovasculară este afectat de nivelul de rambursare pentru serviciile de îngrijire medicală pachet, cum ar fi cel oferit de planurile de îngrijire gestionată, pentru adulții în vârstă. Acest lucru este susținut de concluziile unui studiu care compară echitatea îngrijirii conform Setului de date și informații privind eficacitatea asistenței medicale (HEDIS) între VA și Medicare Advantage (un plan de îngrijire gestionat cu scop profit), care arată că VA a depășit planurile de sănătate Medicare Advantage în ceea ce privește indicatorii de performanță clinică utilizați pe scară largă pentru diabet și îngrijire cardiovasculară în rândul persoanelor înscrise cu vârsta de 65 de ani sau mai mari. [103] Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege rolul accesului la îngrijirea sănătății în disparitățile rasiale și etnice în bolile de inimă în rândul adulților în vârstă.

Adulții în vârstă reprezintă o populație care poate avea dificultăți crescute în accesul la îngrijire. Populația în vârstă se

VI

confruntă cu multiple afecțiuni cronice coexistente, numite multimorbiditate. Peste 50% dintre adulții în vârstă au trei sau mai multe boli cronice. [104] , [105] În ciuda eligibilității lor pentru Medicare la vârsta de 65 de ani, mulți dintre ei există cu venituri fixe. Bătrânii care trăiesc în mod independent într-o categorie de venituri mai mici creează o barieră pentru plata primelor pentru asigurarea suplimentară, oferind coplăți pentru multiple primare și

vizite de îngrijire de specialitate, obținerea de echipamente medicale durabile și suportarea costurilor cu medicamentele, în special atunci când Medicare Partea D (pentru acoperirea prescripțiilor) atinge decalajul în care este furnizată o acoperire mai mică. Acest tip de „disparitate în ceea ce privește îmbătrânirea" a determinat dezvoltarea unor modele de îngrijire cuprinzătoare pentru persoanele în vârstă care demonstrează un acces îmbunătățit la îngrijire și o calitate mai bună [106] cum ar fi modelul Resurse Geriatrice pentru Evaluarea și Îngrijirea Bătrânilor (GRACE), Îngrijirea Dirijată și Programul de Îngrijire All-Inclusive pentru Persoane Vârstnice (PACE).

Atunci când se examinează tiparul de multimorbiditate, hipertensiunea arterială și diabetul se numără printre grupurile comune de afecțiuni comore la vârstnici. [107 – 109] Folosind diabetul ca exemplu al poverii disparităților de sănătate, estimările recente arată că diabetul este cel mai răspândit în rândul adulților în vârstă (65 de ani și peste) la aproape 27%. [110] În timp ce mai multe schimbări demografice au loc în populația SUA, una dintre cele mai de impact este proporția de adulți în vârstă care se estimează că va reprezenta un segment mai mare al populației până în anul 2050. Dacă creșterile actuale ale ratei de incidență a diabetului continuă în rândul adulților cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi Fig. 30-1), se poate aștepta ca cazurile de diabet să afecteze un adult mai în vârstă la fiecare doi. [111] Odată cu implementarea recentă a inițiativelor Patient Protection and Affordable Care Act (PPACA) care abordează eliminarea partajării costurilor pentru serviciile preventive și a reducerii partajării costurilor pentru beneficiul medicamentelor eliberate pe bază de rețetă, o mai mare disponibilitate și acces la modele alternative de îngrijire pentru persoanele în vârstă este o posibilitate distinctă. În consecință, disparitățile de îngrijire a sănătății pot fi atenuate parțial printr-o îngrijire complexă mai eficientă și eficientă, care îmbunătățește rezultatele în materie de sănătate, starea funcțională și calitatea vieții în rândul persoanelor în vârstă.

IDENTIFICARE, DESCRIERE, ȘI PREVENȚIA ÎN GRUPURI CU RISC MARE: PRE-DIABET

Diabetul are o faza preclinica asimptomatica; prin urmare, în absența unui screening de rutină, o proporție semnificativă a persoanelor cu diabet rămâne nediagnosticată. Într-o publicație care folosește datele NHANES din 2005 și 2006, bazate pe glicemia a jeun, precum și pe glucoza plasmatică de 2 ore dintr-un test oral de toleranță la glucoză, s-a estimat că în populația adultă din SUA cu vârsta de 20 de ani sau mai mult, prevalența diabetului nediagnosticat a fost de 5,1%. [112] Aceasta se traduce printr-o prevalență a diabetului nediagnosticat în rândul celor cu diabet de 39,7%. [112] Folosind Asociația Americană de Diabet a aprobat recent un punct de reducere a HbA1c de 6,5% sau mai mare ca diagnostic al diabetului zaharat, estimările pentru diabetul nediagnosticat au fost ușor mai mici, la 2,1% în 1988 până în 1994, 1,6% în 1999 până în 2002 și 1,8% în populația de 20 de ani sau 2006 în SUA2. mai în vârstă. [113] Aceste valori s-au tradus într-o prevalență a diabetului nediagnosticat în rândul celor cu diabet zaharat de 28,9% în perioada 1988-1994, de 20,6% în 1999-2002 și de 21,5% în 2003-200664 · Prin urmare, cu glucoza plasmatică a jeun și 2 ore utilizate pentru a diagnostica diabetul în 2005 și 2006, aproximativ două cincimi din toate cazurile de diabet au fost nediagnosticate în populația adultă din SUA cu vârsta de 20 de ani sau mai mult. [112] Când HbA1c a fost utilizată pentru a diagnostica diabetul în 2003 până în 2006, aproximativ o cincime din toate cazurile de diabet au fost nediagnosticate. [113]

Extinderea perioadei de timp la o fereastră de 10 ani din 1999 până în 2008 și definirea diabetului pe baza HbA1c de 6,5% sau mai mare, pe baza datelor NHANES la adulții cu vârsta de 20 de ani sau mai mult, prevalența globală a diabetului zaharat nediagnosticat a fost de 1,5% (IC 95% 1,2-1,8) la albi, 3,1% (IC 95% 2,6-3,5) la afro-americani și 2,7% (IC 95% 2,1-3,3) în cazul în care diabetul era diagnosticat la mexicanii americani. 6,7% (95% CI 6,0-7,3) la albi, 11,3% (95% CI 10,3-12,3) la afro-americani și 7,6% (95% CI 6,8-8,4) la mexicani-americani. [65] Prin urmare, diabetul nediagnosticat a reprezentat 18,5% (95% CI 15,4-21,5), 21,3% (95% CI 18,1-24,6) și 26,0% (95% CI 21,5-30,4) din diabet la albi, afro-americani și mexicani americani, respectiv. [114] Prevalența diabetului nediagnosticat în populația generală crește odată cu vârsta, este mai mare la bărbați decât la femei și este mai mare la afro-americani și mexicani-americani decât la albi. [2 , 112 – 115]

Pe baza datelor NHANES la adulții cu vârsta de 20 de ani sau mai mult din 1999 până în 2008, la persoanele cu diabet nediagnosticat, mexicanii americani au fost cei mai tineri cu 49,1 ani, urmați de afro-americani cu 56,5 ani și albii cu 60,7 ani. [114] Mexicanii americani și albii erau mai probabil să fie bărbați decât femei - 57,5% și, respectiv, 62,4% bărbați - în timp ce doar 38,1% dintre afro-americanii erau bărbați. [114] Mexicanii și afro-americanii erau mai puțin probabil să fi absolvit liceul și aveau mai multe șanse să aibă un venit scăzut al gospodăriei decât albii. [114] În acest studiu, autorii raportează că într-o populație reprezentativă a persoanelor din Statele Unite cu diabet nediagnosticat, nivelurile factorilor de risc cardiometabolici au fost ridicate în rândul grupurilor rasiale și etnice, dar afro-americanii și mexicanii au avut un control mai slab al factorilor de risc cardiometabolic decât albii. [114]

Într-un studiu de cohortă retrospectiv recent, efectuat în rândul a 1456 de veterani afro-americani și 2624 de veterani albi cu diabet recent diagnosticați, care au primit îngrijiri primare consecvente la unitățile VHA, autorii au raportat că la momentul diagnosticării diabetului și la momentul inițierii medicamentelor pentru scăderea glicemiei, nivelurile de glucoză și HbA1c erau mai mari decât la afro-americani. [116] Mai exact, la momentul diagnosticării diabetului zaharat, nivelurile medii de HbA1c erau de 7,8% la afro-americani, dar doar 7,1% la albi (cu rezultate similare pentru glucoză: 154 față de 148 mg/dL). La momentul inițierii medicamentelor pentru scăderea glicemiei, nivelurile medii de HbA1c erau de 8,5% la afro-americani, dar doar 7,8% la albi (cu rezultate similare pentru glucoză: 176 versus 169 mg/dL). [116]

Mai multe studii au examinat complicațiile cronice ale diabetului zaharat și costul economic înainte de debutul diabetului clinic. Studiile privind complicațiile cronice ale diabetului indică faptul că nivelurile factorilor de risc cardiovascular, [47 , 49 – 51 , 117] ateroscleroza (măsurată prin grosimea intima-media a arterei carotide), [52] microalbuminurie, [117 , 118] și evenimente cardiovasculare [48] sunt crescute înainte de recunoașterea clinică a diabetului. În mod similar, studiile economice indică faptul că costul este crescut înainte de debutul bolii clinice. [119 , 120] Puținele studii efectuate la indivizi cu diabet nerecunoscut indică niveluri crescute de complicații cronice ale diabetului , inclusiv niveluri crescute de nefropatie și neuropatie periferică [121] precum și riscul cardiovascular estimat crescut în comparație cu cei fără diabet. [122] În cele din urmă, în 2007, în Statele Unite, costul economic al diabetului nediagnosticat a fost estimat la 18 miliarde de dolari , sau 2864 de dolari per persoană cu diabet nediagnosticat. [123 , 124] Această estimare - include 11 miliarde USD în costuri medicale și 7 miliarde USD

în costuri indirecte. [123] , [124]

Diabetul de tip 2 este o boală incurabilă, necruțătoare, progresivă, cu complicații asociate semnificative și risc crescut de mortalitate, iar studiile recente demonstrează că chiar și controlul strict al hiperglicemiei la persoanele cu diabet de tip 2 nu reduce complicațiile și mortalitatea asociate. [125 - 127] Studiul privind diabetul Veterans Affairs (VADT) este unul dintr-o serie de studii clinice recente care demonstrează că controlul strict al hiperglicemiei nu reduce riscul de evenimente cardiovasculare sau complicații microvasculare la persoanele cu diabet zaharat de lungă durată prost controlat. [125] În schimb, studiile anterioare ale persoanelor cu diabet nou diagnosticat au avut rezultatul opus. Rezultatele studiului pentru controlul diabetului și complicațiile indică faptul că retinopatia și incidența pe termen lung a BCV sunt reduse prin controlul strict al hiperglicemiei la persoanele cu diabet zaharat de tip 1 în stadiu incipient. [128 , 129] Mai mult, în Studiul Prospectiv de Diabet al Regatului Unit (UKPDS), care a înrolat persoane cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat, nivelurile de HbA1c au fost un predictor puternic al complicațiilor atât microvasculare, cât și macrovasculare. [130] Mai mult, încetarea timpurie a studiului Look AHEAD (Acțiune pentru Sănătate în Diabet) din cauza rezultatelor nule oferă - dovezi suplimentare că prevenirea comorbidităților diabetului trebuie să aibă loc înainte de debutul diabetului. [131] Look AHEAD a testat dacă o intervenție în stilul de viață care duce la pierderea în greutate ar reduce evenimentele cardiovasculare la persoanele supraponderale și obeze cu diabet zaharat de tip 2.

Pe baza rezultatelor negative ale acestor studii recente care demonstrează dificultatea de a preveni comorbiditățile odată ce diabetul se manifestă clinic, accentul se îndreaptă către identificarea persoanelor cu risc crescut de boală, așa cum evidențiază ghidurile clinice care prezintă limite specifice pentru HgbA1c (5,7 până la 6,4%) pentru a diagnostica pre-diabet (ADA [2008]) societăți (ACE/AACE 2008 [133]). Termenul *de prediabet* se referă la indivizii cu glicemie a jeun afectată (IFG) sau toleranță la glucoză afectată (IGT) care nu îndeplinesc încă criteriile pentru diabet (vezi și capitolul 4). Cu utilizarea nivelurilor de HbA1c de 6,0 până la mai puțin de 6,5% în NHANES 2003 până în 2006, prevalența prediabetului la adulții cu vârsta de 20 de ani și peste a fost estimată la 3,1% la albi, 6,7% la afro-americani și 2,8% la mexicani-americani.[112] Prevalența prediabetului este similară la bărbați și la femei, 3,5% și, respectiv, 3,4%. [113] Când populația era limitată la adulții cu vârsta de 65 de ani și peste, prevalența prediabetului a crescut substanțial la 7,7% la albi, 13,2% la afro-americani și 8,3% la mexicani-americani. [113] Prin urmare, prevalența prediabetelor - reflectă prevalența diabetului în populație.

MULȚUMIRI

Dezvăluire: Niciunul dintre autori nu a dezvăluit niciun conflict de interese financiar sau de altă natură.

Referințe

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Fișă informativă națională pentru diabet: estimări naționale și informații generale despre diabet și prediabet în Statele Unite, 2011* , Atlanta, GA, 2011, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor . Disponibil la: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf .
2. Cowie C: Prevalența diabetului zaharat și a glicemiei insuficiente la adulți în populația SUA: National Health And Nutrition Examination Survey 1999 – 2002, *Diabetes Care* 29(6):1263 – 1268, 2006.
3. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, et al: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States, *JAMA* 290(14):1884 – 1890, 2003.
4. Mokdad A: Tendințele diabetului în SUA: 1990 – 1998, (vezi comentariul) *Diabetes Care* 23 (9):1278 – 1283, 2000.
5. Massey JT, Moore TF, Parsons VL, et al: Design and estimation for the National Health Interview Survey, 1985 – 1994. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, *Vital Health Stat* 2(110) 1989.
6. Botman SL, Moore TF, Moriarity CL, et al: Design and estimation for the national Health Interview Survey, 1995 – 2004. National Center for Health Statistics, *Vital Health Stat* 2(130)2000.
7. 2007 – 2009 National Health Interview Survey (NHIS): *Diabetes Data & Trends* , 2012, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
8. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ și colab.: Tendințe ale mortalității la bărbați și femei cu diabet zaharat, 1971 până în 2000, *Ann Intern Med* 147(3):149 – 155, 2007.
9. Kannel WB, McGee DL: Diabet și boli cardiovasculare. Studiul Framingham, *JAMA* 241 (19):2035 – 2038, 1979.
10. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, și colab.: Tendințe în toate cauzele și mortalitatea bolilor cardiovasculare în rândul femeilor și bărbaților cu și fără diabet zaharat în Framingham Heart Study, 1950-2005, *Circulation* 119(13):1728 – 1735, 2009.
11. Burke J: Creșterea rapidă a incidenței diabetului de tip 2 din 1987 până în 1996: rezultate din San Antonio Heart Study, *Arch Intern Med* 159(13):1450 – 1456, 1999.
12. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al: Trends in cardiovascular complications of diabet, *JAMA* 292 (20):2495 – 2499, 2004.
13. Hunt KJ, Williams K, Resendez RG și colab.: Mortalitatea pentru toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară printre participanții cu diabet la San Antonio Heart Study: dovezi împotriva „ Paradoxului Hispanic ” , *Diabetes Care* 25(9):1557 – 1563, 2002.
14. Hunt KJ, Gonzalez ME, Lopez R și colab.: Diabetul este mai letal la mexicani și mexicani-americani în comparație cu albii non-hispanici, *Ann Epidemiol* 21(12):899 – 906, 2011.
15. Laditka SB, Mastanduno MP, Laditka JN: Utilizarea asistenței medicale a persoanelor cu diabet zaharat într-o populație de asigurări bazată pe angajator, *Arch Intern Med* 161(10):1301 – 1308, 2001.
16. Ford ES, DeStefano F: Factori de risc pentru mortalitatea din toate cauzele și de boli coronariene în rândul persoanelor cu diabet. Constatări din Sondajul național de examinare a sănătății și nutriției I Studiul epidemiologic de urmărire, *Am J Epidemiol* 133(12):1220 – 1230, 1991.
17. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al: Un studiu prospectiv al diabetului zaharat cu debut la maturitate și riscului de boală coronariană și accident vascular cerebral la femei, *Arch Intern Med* 151 (6): 1141 – 1147, 1991.
18. Sasaki A, Uehara M, Horiuchi N și colab.: Un studiu de urmărire pe termen lung al pacienților cu diabet japonez: mortalitate și cauze de deces, *Diabetologia* 25(4):309 – 312, 1983.
19. Wilson PW, Cupples LA, Kannel WB: Hiperglicemia este asociată cu bolile cardiovasculare? Studiul Framingham, *Am Heart J* 121(2 Pt 1):586 – 590, 1991.
20. Nathan DM: Long-term complications of diabet mellitus, *N Engl J Med* 328(23):1676 – 1685, 1993.
21. Reiber GE, Pecoraro RE, Koepsell TD: Factori de risc pentru amputație la pacienții cu diabet zaharat . Un studiu caz-control, *Ann Intern Med* 117(2):97 – 105, 1992.
22. Management of Diabetes Mellitus Update Working Group: *Ghid de practică clinică VA/DoD pentru managementul diabetului zaharat. Versiunea 4.0* , Washington, DC, 2010, Veterans Health Administration and Department of Defense. Disponibil la: http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/diabet/DespreDM.asp .
23. Egan BM, Zhao Y, Axon RN: Tendințe americane în prevalență, conștientizare, tratament și control al hipertensiunii , 1988 – 2008, *JAMA* 303(20):2043 – 2050, 2010.
24. Guo F, He D, Zhang W, et al: Tendințe în prevalență, conștientizare, management și control al hipertensiunii în rândul adulților din Statele Unite, 1999 până în 2010, *JAm Coll Cardiol* 60(7):599 – 606, 2012.
25. Shuaib FM, Durant RW, Parmar G, et al: Conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii, diabetului și hiperlipidemiei și regiunilor de mortalitate la nivel de zonă în studiul Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS), *J Health Care Poor Underserved* 23 (2): 903 – 921, 2012.
26. Harris MI, Klein R, Cowie CC, et al: Riscul de retinopatie diabetică este mai mare la afro-americanii non-hispanici și la americanii mexicani decât la albii non-hispanici cu diabet de tip 2? Un studiu populațional din SUA, *Diabetes Care* 21(8):1230 – 1235, 1998.
27. Sistemul de date renale din SUA: *raport anual de date USRDS 2011: atlasul bolii renale cronice și bolii renale în stadiu terminal în Statele Unite*, Bethesda, MD, 2011, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive Kideny Diseases.
28. Tareen N, Zadshir A, Martins D și colab.: Boala cronică de rinichi în populațiile afro-americane și mexicane americane, *Kidney Int Suppl* 97:S137 – S140, 2005.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation: *Incidența ajustată în funcție de vârstă a bolii renale în stadiu terminal asociat diabetului zaharat (ESRD-DM) la 100.000 de persoane cu diabet zaharat, după rasă, etnie și sex, Statele Unite, 20980 – 2098* . Date de la Sistemul de date renale din Statele Unite, finanțat de National Institutes of Health; Ancheta națională de interviu de sănătate, Centrul Național de Statistică în Sănătate. Disponibil la: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/esrd/fig5.htm . Accesat 14 noiembrie 2013.
30. Sistemul de date renale din SUA: *raport anual de date USRDS 2013: atlasul bolii renale cronice și bolii renale în stadiu terminal în Statele Unite* , Bethesda, MD, 2013, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Disponibil la: http://www. usrds.org/adr.aspx . Accesat 07 mai 2014.
31. Young BA, Maynard C, Boyko EJ: Diferențele rasiale în nefropatia diabetică, bolile cardiovasculare și mortalitatea într-o populație națională de veterani, *Diabetes Care* 26(8):2392 – 2399, 2003.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Diabetes Translation: *Rate de externare ajustate în funcție de vârstă pentru amputația netraumatică a extremităților inferioare la 1.000 de persoane cu diabet zaharat, de Race, Statele Unite, 1988*

Dr. Egede este susținut de grantul #K24 DK093699 de la Institutul Național pentru Diabet și Boli Digestive și Renale.

Acest studiu a fost susținut de resurse de la Charles ton Veterans Affairs Research Enhancement Award Program (grant #REA 08-261) finanțat de VHA Health Services Research and Development (HSR&D) program. Agenția de finanțare nu a participat la proiectarea și realizarea studiului; colectarea, gestionarea, analiza și interpretarea datelor; și pregătirea, revizuirea sau aprobarea manuscrisului.

Manuscrisul reprezintă opiniile autorilor și nu cele ale NIH, VA sau HSR&D.

– *2009* . Date din Ancheta Națională de Interviu de Sănătate, Centrul Național de Statistică în Sănătate, Divizia de Statistică a Interviurilor de Sănătate. Disponibil la: http://www.cdc.gov/diabetes/ statistics/lea/fig6.htm . Accesat 11 mai 2014.

33. Young BA, Maynard C, Reiber G și colab.: Efectele etnicității și nefropatiei asupra riscului de amputare a extremităților inferioare în rândul veteranilor cu diabet, *Diabetes Care* 26(2):495 – 501, 2003.

34. Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al: Diabet, hiperglicemie asimptomatică şi mortalitate pe 22 de ani la bărbaţii albi şi negri. Proiectul de detectare al Asociaţiei Inimii din Chicago în Studiul Industriei, *Diabetes Care* 20(2):163 – 169, 1997.
35. Otten MW Jr., Teutsch SM, Williamson DF şi colab.: Efectul factorilor de risc cunoscuţi asupra mortalităţii în exces a adulţilor de culoare în Statele Unite, *JAMA* 263(6):845 – 850, 1990.
36. Metcalf PA, Sharrett AR, Folsom AR şi colab.: Diferenţele afro-americane-alb în lipide, lipopro teine şi apolipoproteine, în funcţie de nivelul de educaţie, printre adulţii de vârstă mijlocie: Studiul privind riscul de aterosclerozã în comunităţi, *Am J Epidemiol* 148(8): 750-7960 , 750-7960.
37. Haffner SM, D ' Agostino R Jr., Goff D, et al: Mărimea LDL la afro-americani, hispanici şi albi non-hispanici: studiul aterosclerozei rezistenţei la insulină, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (9): 2234 – 2240, 1999.
38. Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA şi colab.: Proteinuria la mexicani-americani şi albi non-hispanici cu NIDDM, *Diabetes Care* 12(8):530 – 536, 1989.
39. Rewers M, Shetterly SM, Hoag S, et al: Riscul de boală coronariană este mai mic la hispanici decât la albii non-hispanici? Studiul privind diabetul din Valea San Luis, *Ethn Dis* 3 (1):44 – 54, 1993.
40. Goff DC, Nichaman MZ, Chan W şi colab.: Incidenţă mai mare a infarctului miocardic spitalizat în rândul mexicanilor americani decât albilor non-hispanici. Proiectul inimii Corpus Christi, 1988 – 1992, *Circulation* 95(6):1433 – 1440, 1997.
41. Goff DC Jr., Varas C, Ramsey DJ şi colab.: Mortalitatea după spitalizare pentru infarct miocardic printre mexicani-americani şi albi non-hispanici: Corpus Christi Heart Project, *Ethn Dis* 3(1):55 – 63, 1993.
42. Goff DC Jr., Ramsey DJ, Labarthe DR şi colab.: Letalitate mai mare după infarct miocardic în rândul mexicanilor americani şi al femeilor decât în rândul albilor şi bărbaţilor non-hispanici. Proiectul inimii Corpus Christi, *Am J Epidemiol* 139(5):474 – 483, 1994.
43. Pandey DK, Labarthe DR, Goff DC, şi colab.: Mortalitatea prin boală coronariană la nivel comunitar la mexicanii americani este egală sau depăşeşte cea la albii non-hispanici: Corpus Christi Heart Project , *Am J Med* 110(2):81 – 87, 2001.
44. Lee WL, Cheung AM, Cape D şi colab.: Impactul diabetului zaharat asupra bolii coronariene la femei şi bărbaţi: o meta-analiză a studiilor prospective, *Diabetes Care* 23(7):962 – 968, 2000.
45. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E: Explicarea diferenţei de sex în mortalitatea bolii coronariene în rândul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2: o meta-analiză, *Arch Intern Med* 162 (15):1737 – 1745, 2002.
46. Orchard TJ: Impactul sexului şi al factorilor de risc generali asupra apariţiei bolii vasculare aterosclerotice în diabetul zaharat non-insulino-dependent, *Ann Med* 28(4):323 – 333, 1996.
47. Fagot-Campagna A, Narayan KM, Hanson RL şi colab.: Lipoproteinele plasmatice şi incidenţa diabetului zaharat non-insulino-dependent la indienii Pima: efectul protector al colesterolului HDL la femei, *Ateroscleroza* 128(1):113 – 119, 1997.
48. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM şi colab: Risc crescut de boală cardiovasculară înainte de diagnosticul clinic al diabetului de tip 2, *Diabetes Care* 25(7):1129 – 1134, 2002.
49. McPhillips JB, Barrett-Connor E, Wingard DL: Factori de risc pentru boli cardiovasculare înainte de diagnosticarea toleranţei afectate la glucoză şi a diabetului zaharat non-insulino-dependent într-o comunitate de adulţi în vârstă, *Am J Epidemiol* 131(3):443-453 , 1990.
50. Medalie JH, Papier CM, Goldbourt U, şi colab.: Factori majori în dezvoltarea diabetului zaharat la 10.000 de bărbaţi, *Arch Intern Med* 135(6):811 – 817, 1975.
51. Mykkanen L, Kuusisto J, Pyorala K şi colab.: Factorii de risc pentru boli cardiovasculare ca predictori ai diabetului zaharat de tip 2 (non-insulino-dependent) la subiecţii vârstnici, *Diabetologia* 36 (6):553 – 559, 1993.
52. Hunt KJ, Williams K, Rivera D şi colab: Niveluri crescute de grosime intima-media a arterei carotide la indivizi care dezvoltă ulterior diabet de tip 2, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 (10): 1845 – 1850, 2003.
53. Sindromul metabolic şi mortalitatea totală şi cardiovasculară la bărbaţii de vârstă mijlocie, *JAMA* 288(21):2709 – 2716, 2002.
54. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK şi colab.: Sindromul metabolic şi dezvoltarea diabetului zaharat: aplicarea şi validarea definiţiilor recent sugerate ale sindromului metabolic într-un studiu de cohortă prospectiv, *Am J Epidemiol* 156(11):1070 – 1077, 2002.
55. Howard BV, Cowan LD, Go O şi colab.: Efectele adverse ale diabetului zaharat asupra factorilor de risc multipli ale bolilor cardiovasculare la femei. Studiul Strong Heart, *Diabetes Care* 21(8): 1258 – 1265, 1998.
56. Assmann G, Schulte H: Relaţia dintre colesterolul şi trigliceridele cu lipoproteine de înaltă densitate cu incidenţa bolii coronariene aterosclerotice (experienţa PROCAM). Studiu prospectiv Cardio vascular Munster, *Am J Cardiol* 70(7):733 – 737, 1992.
57. Cowie CC, Howard BV, Harris MI: Lipoproteinele serice la afro-americani şi albi cu diabet non-dependent de insulină în populaţia SUA, *Circulation* 90(3):1185 – 1193, 1994.
58. Evans RW, Orchard TJ: Lipidele oxidate în diabetul zaharat dependent de insulină: o interacţiune sex-diabet? *Metabolism* 43(9):1196 – 1200, 1994.
59. Howard BV, Knowler WC, Vasquez B şi colab.: Colesterolul şi trigliceridele plasmatice şi lipoproteice în populaţia indiană Pima. Comparaţie între diabetici şi nondiabetici, *Arterioscleroza* 4(5):462 – 471, 1984.
60. Orchard TJ: Dyslipoproteinemia and diabet, *Endocrinol Metab Clin North Am* 19(2):361 – 380, 1990.
61. Stern MP, Rosenthal M, Haffner SM şi colab: Diferenţa de sex în efectele statutului sociocultural asupra diabetului şi a factorilor de risc cardiovascular la mexicanii americani. San Antonio Heart Study, *Am J Epidemiol* 120(6):834 – 851, 1984.
62. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW şi colab.: Diferenţele de sex în efectul diabetului zaharat asupra concentraţiilor de trigliceride şi colesterol ale lipoproteinelor, *N Engl J Med* 311 (15): 953 – 959, 1984.
63. Institutul de Medicină (IOM), Comitetul pentru monitorizarea accesului la serviciile personale de îngrijire a sănătăţii: *Accesul la îngrijirea sănătăţii în America,* Washington, DC, 1993, National Academy Press.
64. *2011 Rapoarte naţionale privind calitatea şi disparităţile asistenţei medicale* . Rockville, MD, martie 2012, Agenţia pentru Cercetare şi Calitate în domeniul Sănătăţii. Disponibil la: http://www.ahrq.gov/research/findings/nhqrdr/ nhqrdr11/qrdr11.html . Accesat 11 mai 2014.
65. Accesul la îngrijirea cardiovasculară. Declaraţie de politică ACC. Colegiul American de Cardiologie, *J Am Coll Cardiol* 21(1):276 – 278, 1993.
66. Zuvekas SH, Taliaferro GS: Căi de acces: asigurări de sănătate, sistemul de furnizare a asistenţei medicale şi disparităţi rasiale/etnice, 1996 – 1999, *Health Aff (Millwood)* 22(2):139 – 153, 2003.
67. Mahmoudi E, Jensen GA: Diferenţele rasiale şi etnice în accesul la îngrijirea medicului: compararea anilor 2000 şi 2007, *Med Care* 50(4):327 – 334, aprilie 2012.
68. Mayberry RM, Mili F, Ofili E: Diferenţele rasiale şi etnice în accesul la îngrijire medicală, *Med Care Res Rev* 57(Suppl 1):108 – 145, 2000.
69. Pincus T, Esther R, DeWalt DA, et al: Condiţiile sociale şi auto-gestionarea sunt determinanţi mai puternici ai sănătăţii decât accesul la îngrijire, *Ann Intern Med* 129(5):406 – 411, 1998.
70. Alter DA, Naylor CD, Austin P, et al: Efectele statutului socioeconomic asupra accesului la procedurile cardiace invazive şi asupra mortalităţii după infarctul miocardic acut, *N Engl J Med* 341(18):1359 – 1367, octombrie 1999.
71. Safford M, Eaton L, Hawley G şi colab.: Disparităţi în utilizarea medicamentelor hipolipemiante în rândul persoanelor cu diabet zaharat de tip 2, *Arch Intern Med* 163(8):922 – 928, aprilie 2003.
72. Wendel CS, Shah JH, Duckworth WC, şi colab: Disparităţi rasiale şi etnice în controlul factorilor de risc ale bolilor cardiovasculare la veteranii din America de Sud-Vest cu diabet de tip 2: rezultatele Dia betes în Studiul Veteranilor, *BMC Health Serv Res* 6:58, 2006.
73. Trivedi AN, Grebla RC, Wright SM, et al: În ciuda calităţii îmbunătăţite a îngrijirii în sistemul de sănătate al Veteranilor Affairs, disparitatea rasială persistă pentru rezultate clinice importante, *Health Aff (Millwood)* 30 (4): 707 – 715, aprilie 2011.
74. Vimalananda VG, Miller DR, Palnati M, et al: Disparităţi de gen în terapia de scădere a lipidelor în rândul veteranilor cu diabet zaharat, *Womens Health Issues* 21(4 Suppl): S176 – S181, 2011.
75. Williams ML, Morris MT, Ahmad U şi colab.: Diferenţele rasiale în conformitate cu recomandările NCEP-II pentru prevenirea secundară la un centru medical pentru Afacerile Veteranilor, *Ethn Dis* 12(1):S1-58-62, 2002.
76. Egede LE, Mueller M, Echols CL, et al: Diferente longitudinale în controlul glicemic în funcţie de rasă/etnie printre veteranii cu diabet zaharat de tip 2, *Med Care* 48(6):527 – 533, 2010.
77. Axon RN, Gebregziabher M, Echols C şi colab.: Diferenţele rasiale şi etnice în controlul longitudinal al tensiunii arteriale la veteranii cu diabet zaharat de tip 2, *J Gen Intern Med* 26(11):1278 – 1283, noiembrie 2011.
78. Egede LE, Gebregziabher M, Lynch CP şi colab.: diferenţe etnice longitudinale în controlul mai multor factori de risc cardiovascular într-o cohortă de adulţi din SUA cu diabet, *Diabetes Res Clin Pract* 94 (3): 385 – 394, 2011.
79. Oliver A, Mossialos E: Echitatea accesului la îngrijire medicală: schiţarea fundamentelor pentru acţiune, *J Epi demiol Community Health* 58(8):655 – 658, 2004.
80. Ngana J: Măsurarea inechităţii unui sistem de sănătate: o perspectivă a sistemelor - abordare de cartografiere analitică sistematică. Lucrare prezentată la. În *reuniunea anuală a societăţii internaţionale pentru ştiinţe de sisteme, Waterloo, ON, Canada* , 2010.
81. Hall A, Lemak C, Steingraber H, et al: Extinderea definiţiei accesului: nu este vorba doar de asigurări de sănătate, *J Health Care Poor Underserved* 19:625 – 637, 2008.
82. Centers for Disease Control and Prevention: *National diabet factsheet: National estimations and general information on diabet and prediabetes in the United States, 2011,* Atlanta, GA, 2011, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
83. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS şi colab: Disparităţi sexuale în tratamentul şi controlul factorilor de risc cardiovascular în diabetul de tip 2, *Diabetes Care* 31(7):1389 – 1391, iulie 2008.
84. Huxley R, Barzi F, Woodward M: Excesul de risc de boală coronariană letală asociată cu diabetul la bărbaţi şi femei: meta-analiză a 37 de studii prospective de cohortă, *BMJ* 332(7533):73-78 , ianuarie 2006.
85. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, et al: Diferenţa de gen în impactul diabetului de tip 2 asupra riscului de boală coronariană, *Diabetes Care* 27(12):2898 – 2904, 2004.
86. Tonstad S, Furu K, Rosvold EO, et al: Determinanţi ai controlului hipertensiunii arteriale. The Oslo Health Study 2000-2001, *Blood Press* 13(6):343 – 349, 2004.
87. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al: Disparităţi sexuale în tratamentul factorilor de risc cardiac la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, *Diabetes Care* 28(3):514 – 520, martie 2005.
88. Chou AF, Scholle SH, Weisman CS, et al: Disparităţile de gen în calitatea îngrijirii bolilor cardiovasculare în planurile private de îngrijire gestionată, *Probleme de sănătate a femeilor* 17(3):120 – 130, 2007.
89. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ şi colab.: Urmărirea pe 12 ani a conştientizării femeilor americane cu privire la riscul bolilor cardiovasculare şi a barierelor pentru sănătatea inimii, *Circ Cardiovasc Qual Out comes* 3(2):120 – 127, martie 2010.
90. Ng JH, Kaftarian SJ, Tilson WM şi colab.: Întârzieri auto-raportate în primirea asistenţei medicale în rândul femeilor cu diabet şi afecţiuni cardiovasculare, *Womens Health Issues* 20(5):316 – 322, septembrie 2010.
91. Davis AM, Vinci LM, Okwuosa TM şi colab: Disparităţi în sănătatea cardiovasculară: o revizuire sistematică a intervenţiilor de îngrijire a sănătăţii, *Med Care Res Rev* 64(5 Suppl):29S – 100S, 2007.
92. McGuire T, Alegria M, Cook B şi colab: Implementarea definiţiei Institutului de Medicină a disparităţilor : o aplicaţie la îngrijirea mintală, *Cercetarea în sănătate şi Trustul educaţional* 41(5):1979 – 2005, 2006.
93. Bustamante A, Fang H, Rizzo J, şi colab.: Înţelegerea accesului la îngrijirea sănătăţii observate şi neobservate şi a disparităţilor de utilizare în rândul adulţilor latino-americani, *Med Care Res Rev* 66(5):561 – 577, 2009.
94. Safford MM, Brown TM, Muntner PM, et al: Asociaţia de rasă şi sex cu risc de evenimente incidente de boală coronariană acută, *JAMA* 308(17):1768 – 1774, noiembrie 2012.
95. Hurley LP, Dickinson LM, Estacio RO şi colab.: Predicţia morţii cardiovasculare în minorităţile rasiale/etnice folosind factorii de risc Framingham, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3(2):181 – 187, martie 2010.
96. Conway BN, May ME, Blot WJ: Mortalitatea printre afro-americanii cu venituri mici şi albii cu diabet, *Diabetes Care* 35(11):2293 – 2299, noiembrie 2012.
97. Rooks RN, Simonsick EM, Klesges LM şi colab: Disparităţi rasiale în accesul la îngrijirea sănătăţii şi indicatori de boli cardiovasculare la adulţii în vârstă alb-negru în Studiul Health ABC, *J Aging Health* 20(6):599 – 614, septembrie 2008.
98. Daviglus ML, Talavera GA, Avilés-Santa ML şi colab.: Prevalenţa factorilor majori de risc cardiovascular şi a bolilor cardiovasculare în rândul persoanelor hispanice/latino din diferite medii în Statele Unite, *JAMA* 308(17):1775 – 1784, noiembrie 2012.
99. Kollannoor-Samuel G, Vega-López S, Chhabra J, et al: Insecuritatea alimentară şi autoeficacitatea scăzută sunt asociate cu barierele de acces la îngrijirea sănătăţii în rândul portoricanilor cu diabet de tip 2, *J Immigr Minor Health* 14(4):552 – 562, august 2012.
100. Mainous AG, Everett CJ, Liszka H, et al: Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort, *Am J Cardiol* 94(12):1496 – 1500, Dec 2004.
101. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, et al: Prehipertensiune arterială, diabet şi risc de boli cardiovasculare într-un eşantion bazat pe populaţie: Studiul Strong Heart, *Hypertension* 47(3):410 – 414, martie 2006.
102. Brown VY, Hartung BR: Îngrijirea gestionată la răscruce: pot organizaţiile de îngrijire gestionată să - supravieţuiască reglementărilor guvernamentale? *Ann Legea Sănătăţii* 7:25 – 72, 1998.
103. Trivedi AN, Grebla RC: Calitatea şi echitatea îngrijirii în sistemul de îngrijire a sănătăţii veteranilor şi în planurile de sănătate cu avantaje medicale, *Med Care* 49(6):560 – 568, iunie 2011.
104. Anderson G: *Îngrijire cronică: argumentarea pentru îngrijirea continuă* . Princeton, NJ, 2010, Robert Wood Johnson Foundation. [on-line]. Disponibil la: http://www.rwjf.org/files/research/50968chronic. care.carte.pdf . Accesat 05 mai 2014.
105. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al: Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature, *Aging Res Rev* 10(4):430 – 439, 2011.
106. Boult C, Wieland GD: Asistenţă primară cuprinzătoare pentru pacienţii vârstnici cu afecţiuni cronice multiple : „ Nimeni nu te grăbeşte ” , *JAMA* 304:1936 – 1943, 2010.
107. Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L: Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population, *J Am Geriatr Soc* 57(2):225 – 230, 2009.
108. Schafer I, von Leitner EC, Schon G, et al: Modele de multimorbiditate la vârstnici: o nouă abordare a grupării bolilor identifică interrelaţii complexe între afecţiunile cronice, *PLoS One* 5 (12):e15941, 2010.
109. Formiga F, Ferrer A, Sanz H, Marengoni A, Alburquerque J, Pujol R: Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: the Octabaix study, *Euro J of Int Med* 24(1):40 – 44, 2013.
110. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF: Proiecţia poverii diabetului zaharat în anul 2050 în populaţia adultă din SUA: modelarea dinamică a incidenţei, mortalităţii şi prevalenţei prediabetelor, *Popul Health Metr* 8:29, 2010.
111. Quiñones A, O ' Neil M, Saha S, et al: *Intervenţii pentru a reduce disparităţile rasiale şi etnice,* Proiectul VA-ESP #05-225, 2011.
112. Cowie CC, Rust KF, Ford ES şi colab.: Contabilitatea completă a diabetului şi pre-diabetului în populaţia SUA în 1988 – 1994 şi 2005 – 2006, *Diabetes Care* 32(2):287 – 294, 2009.
113. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD şi colab: Prevalenţa diabetului şi riscul ridicat de diabet folosind criteriile A1C în populaţia SUA în 1988 – 2006, *Diabetes Care* 33(3):562 – 568, 2010.
114. Hunt KJ, Gebregziabher M, Egede LE: Diferenţele rasiale şi etnice în riscul cardio-metabolic la persoanele cu diabet nediagnosticat: Sondajul naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei 1999 – 2008, *J Gen Intern Med* 27(8):893 – 900, 2012.

115. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC şi colab.: Prevalenţa diabetului zaharat, glucoza a jeun afectată şi toleranţa afectată la glucoză la adulţii din SUA. Al treilea sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei, 1988 – 1994, *Diabetes Care* 21(4):518 – 524, 1998.
116. Twombly JG, Long Q, Zhu M şi colab.: Îngrijirea diabetului la veteranii alb şi negru din sud-estul SUA, *Diabetes Care* 33(5):958 – 963, 2010.
117. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A şi colab.: Subiecţii prediabetici rezistenţi la insulină au mai mulţi factori de risc aterogenici decât subiecţii prediabetici sensibili la insulină: implicaţii pentru prevenirea bolilor coronariene în timpul stării prediabetice, *Circulation* 101(9):975 – 980, 2000.
118. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, et al: Microalbuminuria precedes the development of NIDDM, *Diabetes* 43(4):552 – 557, 1994.
119. Nichols GA, Arondekar B, Herman WH: Costurile de îngrijire medicală la un an după identificarea hiperglicemiei sub pragul pentru diabet, *Med Care* 46(3):287 – 292, 2008.
120. Nichols GA, Brown JB: Costurile mai mari de îngrijire medicală însoţesc glicemia insuficientă, *Diabetes Care* 28(9):2223 – 2229, 2005.
121. Koopman RJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA, et al: Dovezi de nefropatie şi neuropatie periferică la adulţii din SUA cu diabet nediagnosticat, *Ann Fam Med* 4(5):427 – 432, 2006.
122. Borg R, Vistisen D, Witte DR şi colab.: Compararea profilurilor de risc ale persoanelor diagnosticate cu diabet de către OGTT şi HbA1c Studiul danez Inter99, *Diabet Med* 27(8):906 – 910, 2010.
123. Dall TM, Zhang Y, Chen YJ, et al: Povara economică a diabetului, *Health Aff* 29(2):1 – 7, 2010.
124. Zhang Y, Dall TM, Mann SE, et al: Costurile economice ale diabetului nediagnosticat, *Popul Health Manag* 12(2):95 – 101, 2009.
125. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al: Controlul glucozei şi complicaţiile vasculare la veteranii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 360(2):129 – 139, 2009.
126. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP şi colab.: Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2 , *N Engl J Med* 358(24):2545 – 2559, 2008.
127. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al: Control intensiv al glicemiei şi rezultate vasculare la pacienţii cu diabet de tip 2, *N Engl J Med* 358(24):2560 – 2572, 2008.
128. Retinopatie şi nefropatie la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 la patru ani după un studiu de terapie intensivă. Studiul pentru controlul şi complicaţiile diabetului/Epidemiologia intervenţiilor diabetului şi Grupul de cercetare a complicaţiilor, *N Engl J Med* 342(6):381 – 389, 2000.
129. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, şi colab.: Tratamentul intensiv al diabetului şi bolile cardiovasculare la pacienţii cu diabet de tip 1, *N Engl J Med* 353(25):2643 – 2653, 2005.
130. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al: Asocierea glicemiei cu complicaţiile macrovasculare şi microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observaţional prospectiv, *BMJ* 321 (7258):405 – 412, 2000.
131. National Institutes of Health: *Pierderea în greutate nu scade riscul de boli de inimă din cauza diabetului de tip 2* . [Eliberat 19.10.2012]; Disponibil de la: http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm . Accesat 19 noiembrie 2013.
132. Asociaţia Americană de Diabet: Standarde de îngrijire medicală în diabet — 2008, *Diabetes Care* 31 (Supliment 1): S12 – S54, 2008.
133. Declaraţie de consens privind diagnosticul şi managementul pre-diabetului în continuu-ul hiperglicemiei, *Colegiul American de Endocrinologie şi Asociaţia Americană a Endocrinologilor Clinici* , 23 iulie 2008.

31 Prapastia Calitatii
Diabet zaharat

Jason S. Peşte

EVALUAREA CALITĂȚII ÎNGRIJIRII PENTRU DIABET, 379
MĂSURI DE CALITATE A ÎNGRIJIRII, 380
IMPORTANȚA INTERFEȚEI FURNIZOR DE ÎNGRIJIRI SĂNĂTATE-PACENT ÎN REALIZAREA ÎNGRIJIRII DE ÎNALTĂ CALITATE, 380
SONDAJ PRIVIND CALITATEA ACTUALĂ A ÎNGRIJIRII DIABETULUI ÎN UNITATEA STATE, 381
INCENTIVARE SAU PLATĂ PENTRU PERFORMANȚĂ, 381
EFORTURI DE ÎMBUNĂTĂȚIRE A CONTROLULUI MĂSURI, 382
SUMMARY, 383
REFERENCES, 383

În ultimele decenii, a existat mult interes în perfecționarea definiției calității asistenței medicale, mutând definiția dincolo de percepția individului asupra calității. Un articol esențial al lui Avedis Donabedian în 1988 a introdus conceptul că calitatea îngrijirii poate și ar trebui să fie măsurabilă și că vor exista dimensiuni multiple pentru identificarea îngrijirii de înaltă calitate, în funcție de perspectiva din care se caută. [1] Un furnizor poate vedea calitatea într-un fel, un pacient într-altul și un plătitor în altul. Mai mult, Donabedian a introdus ideea că calitatea poate fi legată nu numai de indivizii care furnizează îngrijire, ci și de sistemele în care este furnizată îngrijirea. Calitatea este probabil influențată de atributele structurale ale sistemului sau de procesele de îngrijire utilizate în cadrul sistemelor pentru a oferi îngrijire. [1] Astfel, calitatea devine mult mai largă decât performanța unui furnizor de servicii medicale ; implică definirea și măsurarea structurilor și proceselor utilizate de acești furnizori și a sistemelor care furnizează îngrijire. La scurt timp după acest articol esențial, Institutul de Medicină din SUA (IOM) a prezentat o definiție a calității asistenței medicale care a cuprins modelul conceptual al lui Donabedian, afirmând că calitatea poate fi definită prin cât de bine asistența medicală în sine urmărește creșterea rezultatelor sănătății pentru indivizi și populații pe baza unui set de standarde de îngrijire convenite. [2]

Cu această definiție mai largă a calității, OIM a examinat calitatea asistenței medicale în Statele Unite; punctul culminant al acestei examinări a fost publicarea a două rapoarte esențiale în 2000 și 2001, intitulate „To Err Is Human: Building a Safer Health System” [3] și „Depășirea prăpastiei calității: un nou sistem de sănătate pentru secolul 21”. [2] Cuplate împreună, aceste rapoarte au ridicat îngrijorări semnificative cu privire la starea calității îngrijirii oferite de sistemul de sănătate din SUA. În cea de-a doua publicație, OIM a citat o cantitate copleșitoare de cercetări care ilustrează variația serioasă a calității îngrijirii la nivel național în mai multe setări (spital, urgență și ambulatoriu) și tipuri de îngrijire furnizate (acută, cronică și emergentă). [2] Mai precis , raportul Quality Chasm a subliniat modul în care sistemul de sănătate din SUA s-a luptat cu o cantitate copleșitoare de supratutilizare și subutilizare a serviciilor și erori în practica de îngrijire a sănătății. [2]

După publicarea acestor rapoarte OIM, McGlynn și colegii săi au publicat rezultatele unui studiu observațional care - coroborează observațiile OIM, care a identificat că în 12 zone metropolitane implicând 490 de indicatori de calitate pentru 30 afecțiuni acute și cronice și servicii de prevenire, adulții care primesc îngrijire în Statele Unite au avut doar 54,9% șanse de a primi toate îngrijirile recomandate bazate pe dovezi. [4] O analiză ulterioară a arătat că variația a avut loc în toate setările studiate (spital, camera de urgență și ambulatoriu) și tipurile de îngrijire (acută, cronică și preventivă), fără o singură boală sau cadru clinic specific care să conducă la utilizarea proporțională scăzută a îngrijirii recomandate de ghid. [4]

Raportul Quality Chasm [2] a concluzionat, folosind cadrul de calitate al structurii și procesului Donabedian în raport cu rezultatul, că lupta sistemului de îngrijire a sănătății din Statele Unite pentru a obține rezultatele așteptate sau dorite în materie de sănătate se datorează a patru probleme cheie: creșterea complexității științei și tehnologiei ; prevalență crescută a afecțiunilor cronice; sisteme de livrare prost organizate; și constrângerile privind exploatarea revoluției în tehnologia informației. [2] În plus, OIM a propus șase obiective specifice de îmbunătățire pentru a obține o furnizare cuprinzătoare și consecventă a asistenței medicale. [2] Primul obiectiv este de a optimiza siguranța, concentrându-se pe evitarea rănirii sau a vătămării pacienților în contextul furnizării de asistență medicală, inclusiv evaluări diagnostice, tratamente și setările în care acestea sunt livrate. Al doilea obiectiv este de a îmbunătăți eficiența , oferind intervenții de îngrijire a sănătății bazate pe cunoștințe bazate pe dovezi, atunci când este posibil. Cel de-al treilea obiectiv este de a evolua către o asistență medicală mai centrată pe pacient, oferind îngrijiri care să respecte și să răspundă la preferințele, nevoile și valorile individuale ale pacientului pe toată gama de decizii clinice. Al patrulea obiectiv este de a îmbunătăți oportunitatea evaluării și tratamentului medical, reducând întârzierile care sunt potențial dăunătoare. Al cincilea obiectiv este îmbunătățirea eficienței, concentrându-se pe eliminarea proceselor inutile pentru a reduce costurile, timpul sau utilizarea resurselor. Ultimul obiectiv este de a crește furnizarea echitabilă a asistenței medicale, oferind îngrijire în rândul populațiilor cu reducerea la minimum a disparităților bazate pe caracteristicile individuale ale pacientului, cum ar fi rasa și etnia, sexul și alte caracteristici personale. [2]

EVALUAREA CALITĂȚII ÎNGRIJIRII PENTRU DIABET

După publicarea rapoartelor OIM privind calitatea asistenței medicale, au fost întreprinse eforturi semnificative pentru îmbunătățirea sistematică a calității furnizării serviciilor de sănătate în Statele Unite. Având în vedere creșterea prevalenței diabetului zaharat și eșalonarea

costurile de îngrijire a sănătății asociate (a se vedea și capitolul 1), calitatea îngrijirii diabetului a fost un domeniu cheie de atenție pentru reducerea morbidității și mortalității rezultate din complicațiile bolilor macrovasculare și microvasculare diabetice. Pentru a caracteriza cel mai bine calitatea îngrijirii pentru pacienții cu diabet zaharat, sunt necesare valori de evaluare bazate pe dovezi. Aceste metrici ar trebui să fie precise, fiabile și valide în ceea ce privește asocierile cu rezultate clinice importante experimentate de pacient pentru a determina nivelul actual de calitate a furnizării asistenței medicale și pentru a analiza prospectiv progresul. [5] În plus, cu măsurători valide și acceptate pe scară largă, poate exista și responsabilitate cu privire la atingerea obiectivelor de către pacient, furnizor sau sistemul de îngrijire a sănătății. [5]

Pentru diabet, există mai multe măsurători diferite aprobate de diferite organizații și societăți profesionale pentru a determina calitatea furnizării asistenței medicale (Fig. 31-1). [6] Aceste măsurători includ măsurători tradiționale ale procesului (de exemplu, măsurarea hemoglobinei A1c [HbA1c]) și măsurători ale procesului de control (de exemplu, controlul HbA1c), uneori numite *rezultate intermediare*. Este important de menționat că niciuna dintre măsuri nu a fost validată ca surogate pentru rezultatele clinice, cum ar fi retinopatia, boala renală în stadiu terminal sau boala cardiovasculară, deși unele s-au dovedit a fi asociate cu potențial scădere a riscului de dezvoltare a acestor rezultate clinice. [7–10]

MĂSURI DE CALITATE A ÎNGRIJIRII

În ultimul deceniu, au existat mai multe proiecte de îmbunătățire a calității care vizează îmbunătățirea calității îngrijirii diabetului, concentrându-se mai întâi pe măsurători de proces, cum ar fi măsurarea HbA1c, tensiunea arterială și colesterolul LDL (LDL-C) sau screening-ul pentru retinopatie sau neuropatie. Mai multe studii clinice randomizate mici au fost capabile să demonstreze îmbunătățirea acestor măsuri de proces de diabet [6] ; Din păcate, cu cercetări suplimentare, îmbunătățirea acestor măsuri de proces nu s-a tradus în mod constant în îmbunătățiri ale controlului HbA1c, tensiunii arteriale și LDL-C și nici în îmbunătățiri ale rezultatelor clinice relevante ale diabetului zaharat la pacient. În plus, când eforturile erau cu succes în îmbunătățirea măsurilor de control, controlul a dispărut în general în timp, în special atunci când feedback-ul a încetat. [6]

Concentrarea asupra măsurilor procesului de control al îngrijirii de calitate îmbunătățește atingerea țintelor terapeutice; totuși, există o recunoaștere tot mai mare a faptului că mulți factori din afara sistemului tradițional de îngrijire a sănătății influențează sănătatea unei persoane și, prin urmare, relevanța clinică a acestor măsuri. [5 , 6] Acțiunile furnizorilor, comportamentele pacienților, condițiile comorbide, siguranța medicamentelor și costurile au fost toate implicate pentru a influența aceste măsuri și atingerea țintelor terapeutice. [6] Ceea ce a complicat, de asemenea, interpretarea cercetărilor care analizează astfel de markeri de control este necesitatea ca obiectivele să fie individualizate pentru pacienți, ținând cont de comorbiditățile pacientului, speranța de viață și riscul de efecte secundare ale terapiei. [6] Cu toate acestea, stabilirea pragurilor prea agresiv pentru a defini îngrijirea de înaltă calitate pentru măsurile de control poate provoca prejudicii pentru unii pacienți, iar stabilirea pragurilor prea liberal poate duce la o responsabilitate limitată sau la oportunități identificabile de îmbunătățire. [6 , 11–13]

IMPORTANȚA INTERFEȚEI FURNIZOR DE ÎNGRIJIRI SĂNĂTATE-PACENT ÎN REALIZAREA ÎNGRIJIRII DE ÎNALTĂ CALITATE

Un alt domeniu de interes, așa cum este subliniat în raportul OIM Quality Chasm [2] este că centrarea pe pacient este un aspect important al îmbunătățirii calității, ținând cont de preferințele pacientului. [2] Pacienții pot alege obiective sau pot refuza îngrijirea și pot exista caracteristici ale pacientului care necesită modificarea obiectivelor de măsurare sau renunțarea la valorile în totalitate. [6] Alte abordări au folosit analize comparative ale scorurilor compuse (scoruri globale ale controlului diabetului), măsuri ponderate (controlul HbA1c a atribuit mai multe puncte decât măsurarea HbA1c) și măsuri bazate pe risc (ajustarea pentru comorbiditățile care afectează rezultatele diabetului). Cu toate acestea, nu s-a dovedit că aceste abordări îmbunătățesc rezultatele diabetului mai mult decât abordarea standard, iar complexitatea implicată în implementare și măsurare, inclusiv preferințele pacienților, limitează utilizarea lor pe scară largă.

O evoluție promițătoare a măsurătorilor calității diabetului zaharat este către măsurile de acțiune clinică pentru care se evaluează

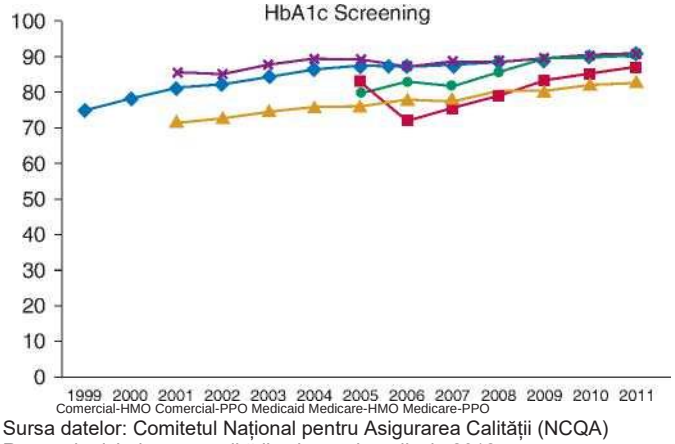
Process Measures	Control Process Measure / Intermediate Outcomes	Outcomes
HbA1c, % tested in last 12 months	Good blood glucose control (HbA1c < 8%)	Stroke/CVA
BMI, % tested in last 12 months	Poor blood glucose control (HbA1c > 9)	Amputation
Blood pressure, % tested in last 12 months	BMI > 30 kg/m^2 (obese)	Heart disease
Lipids, % tested in last 12 months	Blood pressure (below 140/80 mm Hg)	Renal disease
Eye exam, % examined in last 12-24 months	Lipids, percentage of those tested with total cholesterol <190 mg/dl	Severe vision loss/retinopathy
Foot exam, % examined in the last 12 months	Lipids, LDL cholesterol < 100 mg/dl	
Microalbuminuria, % tests in the last 12 months		

FIGURE 31-1 Diabetes quality measures. BMI = Body mass index; CVA=cerebrovascular accident; HbA1c = hemoglobin A1c; LDL = low-density lipoprotein.

calitatea se bazează pe îndeplinirea unuia dintre cele patru obiective: (1) prag atins; (2) acțiunea clinică adecvată luată (de exemplu, începerea sau creșterea dozei unui medicament adecvat); (3) evaluare longitudinală cu rezoluție fără intervenție; sau (4) identificarea unei excepții, cum ar fi o contraindicație pentru intensificarea ulterioară a terapiei (de exemplu, o tensiune arterială diastolică foarte scăzută) sau terapia maximă deja utilizată în ciuda nivelului factorului de risc fără atingerea țintei terapeutice. [6] Odată cu îmbunătățirea continuă a dosarelor electronice de sănătate (EHR), măsurile de acțiune clinică se pot dovedi o modalitate importantă de măsurare a calității, captând acțiunea furnizorului, preferințele sau atributele pacientului și efectul pe termen lung.

SONDAJ PRIVIND CALITATEA ACTUALĂ A ÎNGRIJIRII DIABETULUI ÎN STATELE UNITE

Principalele măsuri de proces pentru calitatea îngrijirii diabetului sunt (cel puțin) măsurarea anuală a HbA1c, lipidelor, tensiunii arteriale și indicelui de masă corporală (IMC) și măsuri preventive, inclusiv vaccinul anual antigripal, testarea nefropatiei,



Sursa datelor: Comitetul Național pentru Asigurarea Calității (NCQA) Raportul privind starea calității asistenței medicale 2012

FIGURA 31-2 Ratele testării HbA1c în rândul adulților din SUA cu diabet zaharat 1999 2011, stratificate în funcție de tipul de acoperire a asistenței medicale. *(Date de la Comitetul Național pentru Asigurarea Calității (NCQA) The State of Healthcare Quality Report 2012. Disponibil la: http://www.ncqa.org./Portals/0/SOHC-web1.pdf .)*

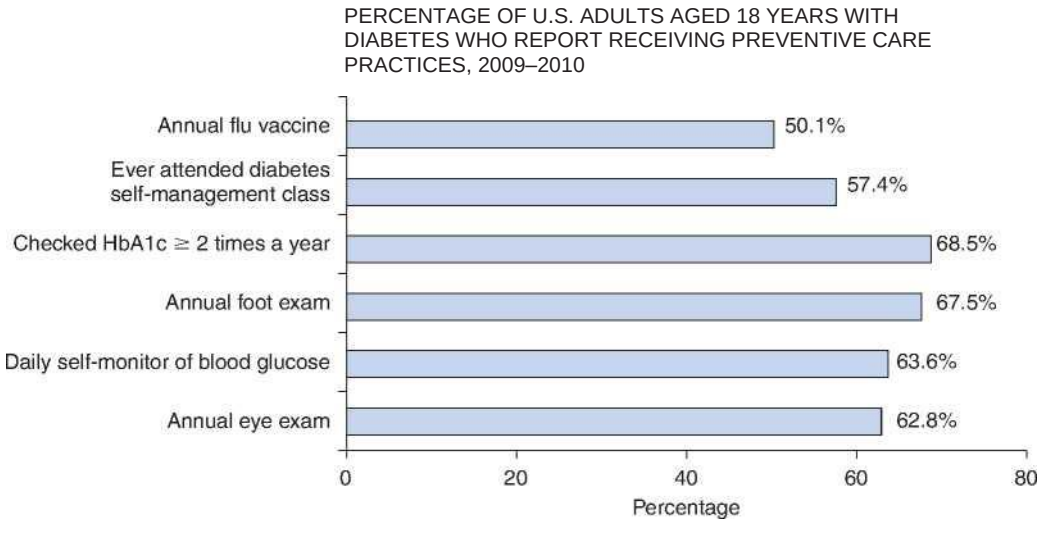
examinarea ochilor și examinarea piciorului. Proporția pacienților cu diabet supuși testării anuale pentru HbA1c a fost relativ stabilă în ultimul deceniu, cu o ușoară tendință în creștere, în intervalul ridicat de 80% pentru majoritatea plătitorilor (Fig. 31-2). [14]

În 2010, Sistemul Național de Supraveghere a Diabetului a publicat date auto-raportate privind mai multe măsuri de proces (Fig. 31-3). [15] Potrivit auto-rapoartelor, la 68,5% dintre pacienți li s-a măsurat HbA1c de cel puțin două ori pe an, 62,8% au primit un examen oftalmologic anual și 67,5% au fost supuși unui examen anual de picior. [15] După cum s-a discutat mai devreme, ultimul deceniu a implicat mult efort pentru îmbunătățirea măsurilor procesului, așa cum demonstrează procentul relativ mare de pacienți supuși testării HbA1c și LDL-C, măsurarea tensiunii arteriale și screeningul nefropatiei.

În examinarea măsurilor procesului de control al îngrijirii de calitate, măsurători asociate mai strâns cu rezultatele, datele naționale ale Statelor Unite pentru diabet prezintă unele observații pozitive și unele domenii de îmbunătățire. Principalele măsuri ale procesului de control sunt controlul bun al glucozei (așa cum se reflectă prin HbA1c sub 8%), spre deosebire de controlul slab al glucozei (așa cum este definit ca HbA1c peste 9%); control bun al tensiunii arteriale (definită ca tensiune arterială sub 130/80 mm Hg); și control bun LDL-C (definit ca LDL-C sub 100 mg/dL). În 2011, un control bun al HbA1c (sub 8%) a fost în medie de aproximativ 60% pentru mai mulți plătitori, variind de la 48% la 65% (Fig. 31-4). [14]

INCENTIVARE SAU PLATĂ PENTRU PERFORMANȚĂ

Mai multe inițiative majore de plată pentru performanță (P4P) și-au raportat rezultatele pentru pacienții cu diabet. Din păcate, efectul acestor inițiative asupra calității rămâne controversat. Multe studii indică faptul că pot fi realizate îmbunătățiri ale măsurătorilor; cu toate acestea, studiile indică și două puncte importante: (1) odată ce stimulentul financiar este eliminat, calitatea scade; și (2) odată ce obiectivele de calitate sunt atinse, mai puține îmbunătățiri apar ulterior. [6] Cea mai mare inițiativă P4P, citată și ca cea mai agresivă, este Cadrul de calitate și rezultate ale sistemului de sănătate din Regatul Unit,



Data were age adjusted. See Technical Notes for more details.

FIGURE 31-3 Self-reported preventative care for patients with diabetes, 2009 and 2010. *(Modified from National Diabetes Surveillance System, Behavioral Risk Factor Surveillance System data.)*

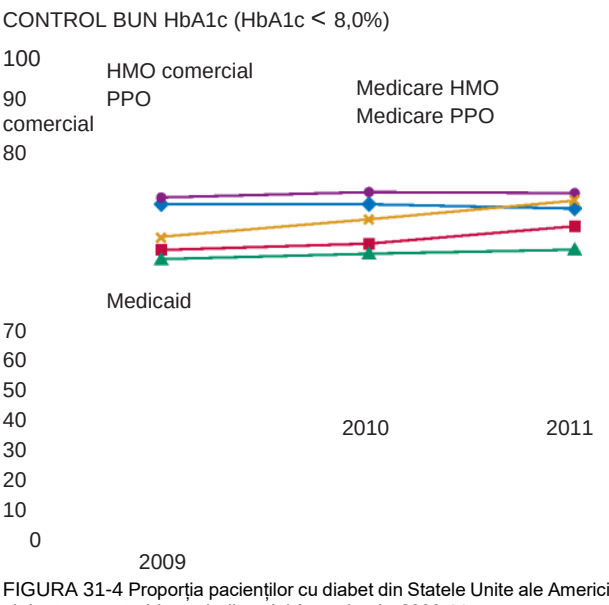


FIGURA 31-4 Proporția pacienților cu diabet din Statele Unite ale Americii care au obținut un control bun al glicemiei în perioada 2009-2011. HMO = Organizație de întreținere a sănătății; PPO = organizație furnizor preferată. *(Modificat din Comitetul Național pentru Asigurarea calității [NCQA]: Raportul privind starea calității asistenței medicale 2012.)*

introdus în 2004 ca parte a contractului de Servicii Medicale Generale. În acest sistem, controlul glucozei sa îmbunătățit dramatic cu programul timp de mulți ani. Cu toate acestea, ratele de calitate pentru măsurile neincentivate au scăzut și au existat puține îmbunătățiri dincolo de obiectivele glicemice vizate. [6] În Statele Unite, Kaiser Permanente este un alt sistem care a inițiat măsuri de performanță a diabetului aliniate cu stimulente financiare. Examenele oftalmologice ale diabetului zaharat și -screeningul inopatiei retrase au fost în centrul acestor măsuri. După inițierea programului de supraveghere, ratele de screening au crescut de la 85% la 88%. [6] Cu toate acestea, atunci când stimulentul financiar a fost eliminat, ratele au scăzut sub 80% (mai rău decât valoarea de referință). Mai îngrijorătoare sunt concluziile unui studiu randomizat în grup, realizat folosind suportul de decizie clinică pentru diabet, bazat pe EHR, pentru a îmbunătăți controlul glicemiei și a presiunii arteriale prin utilizarea feedback-ului și stimulentelor în timp real. În cadrul studiului, odată ce stimulentele și feedback-ul au încetat, chiar dacă suportul pentru decizia clinică a rămas, rezultatele măsurilor de calitate au scăzut. [6] În ciuda acestor consecințe neintenționate și a dificultăților de durabilitate, aceste tipuri de stimulente continuă să se dezvolte, inclusiv rambursări bazate pe valoare. Timpul va spune cât de eficiente sunt sau cum vor trebui folosite pentru a menține succesul și îmbunătățirile căutate.

EFORTURI DE ÎMBUNĂTĂȚIRE A MĂSURILOR DE CONTROL

Au existat multe alte inițiative axate pe îmbunătățirea măsurilor de control pentru pacienții cu diabet; din păcate, multe dintre aceste eforturi au eșuat. În primul rând, eforturile de îmbunătățire a aderenței pacienților au fost evaluate în mai multe studii. [16 , 19] Deși au fost folosite multe metode diferite, cum ar fi educația pentru diabet, asistenții la domiciliu sau formarea condusă de asistente, s-a observat doar un mic efect în îmbunătățirea unor măsuri de control. [16 , 17] Aceste eforturi au avut tendința de a fi mai mult asociate cu îmbunătățirea proceselor de îngrijire, [18] în concordanță cu observațiile anterioare conform cărora intensificarea tratamentului are o influență mai mare asupra realizării măsurilor de control decât vizarea îmbunătățirii aderenței pacientului. [19] Mai exact, eforturile care vizează îmbunătățirea intensificării tratamentului au arătat unele îmbunătățiri pe termen scurt în măsurile de control și pot fi o sursă de atenție viitoare. [10 , 20 , 21] Un domeniu care a produs în mod constant o realizare îmbunătățită a măsurilor de control este formarea pe bază de grup pentru strategiile de autogestionare . Mai multe studii au demonstrat o îmbunătățire a HbA1c, cunoștințe despre diabet, tensiune arterială sistolică și IMC și o reducere a nevoii de medicamente cu astfel de programe de intervenție pe bază de grup. [22]

Recent, a fost introdus un nou model promițător, menit să

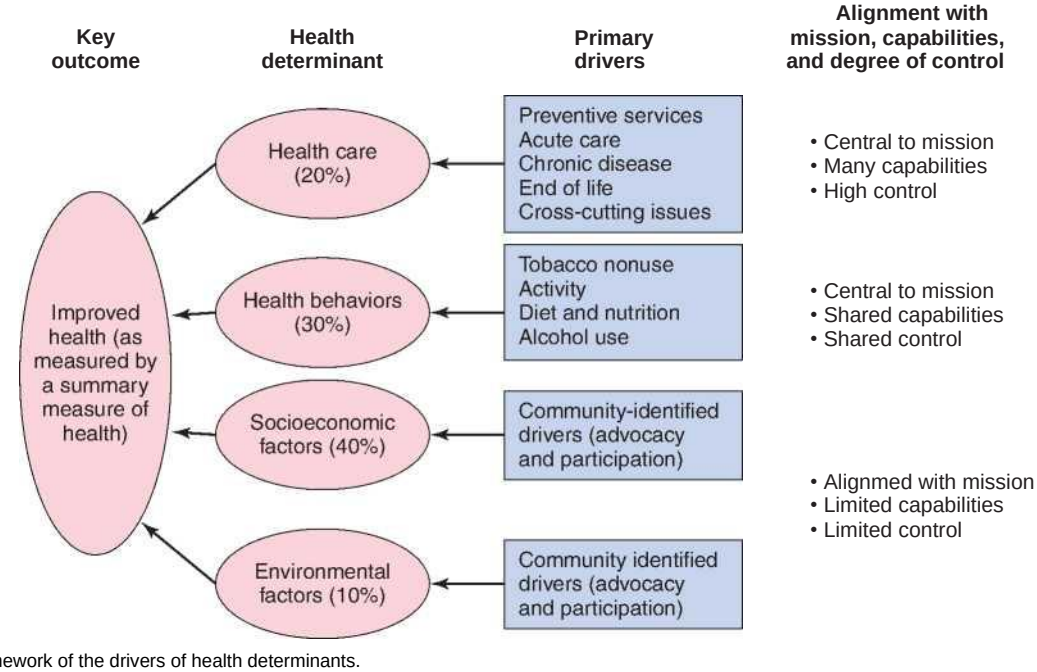


FIGURE 31-5 Framework of the drivers of health determinants.

ajute la identificarea cu mai multă acuratețe a măsurătorilor necesare pentru a îmbunătăți rezultatele cu responsabilitate legată de măsuri (Fig. 31-5). [5, 23] Modelul subliniază zonele de control și factorii principali care afectează rezultatele în materie de sănătate. În acest model, îngrijirea sănătății (control ridicat) reprezintă 20% din controlul îmbunătățirii sănătății; comportamentele de sănătate (împărtășite între îngrijirea sănătății și pacient) reprezintă 30%; şi socioeconomice şi

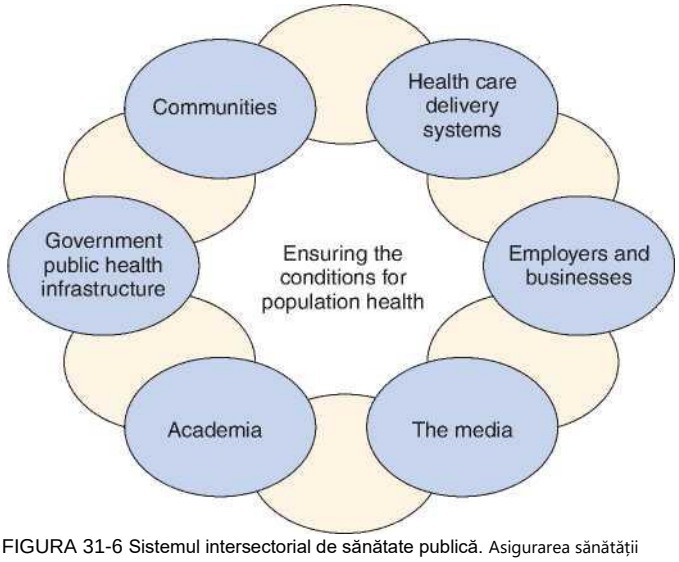


FIGURA 31-6 Sistemul intersectorial de sănătate publică. Asigurarea sănătății populației.

factorii de mediu reprezentând restul de 50%. Cu acest model, pot fi dezvoltate măsurători de calitate mai relevante, cu responsabilitate realistă.

REZUMAT

Pe scurt, rapoartele OIM care identifică prăpastia calității cu un deceniu în urmă rămân relevante pentru pacienții contemporani cu diabet zaharat. În general, calitatea asistenței medicale rămâne inconsecventă , cu variații continue la nivel național, îngrijire fragmentată lipsită de coordonare și un nivel remarcabil de investiții, cu puțină îmbunătățire a rezultatelor generale ale sănătății. [5] Medicii care practică în cadrul sistemelor de sănătate implicate, concentrați pe îmbunătățirea proceselor, continuă să se lupte pentru a traduce aceste îmbunătățiri ale procesului în rezultate mai bune pentru pacient.

După cum este ilustrat în Figura 31-6 , sănătatea nu este definită doar prin ceea ce se întâmplă atunci când pacienții angajează sistemul de îngrijire a sănătății . Există multe părți interesate cheie care trebuie implicate, sistemele de sănătate jucând un rol vital. [24, 25] Dacă sistemul de îngrijire a sănătății va îmbunătăți starea de sănătate a pacienților cu diabet, având în vedere ratele copleșitoare ale diabetului și toate sechelele asociate diabetului, inclusiv costurile legate de sănătate, atunci vor fi noi modele de îngrijire.

necesare pentru a îmbunătăți aceste rezultate, ținând la răspundere pe cei responsabili pentru fiecare parte, precum și continuând îmbunătățirea măsurătorilor calității diabetului.

Referințe

1. Donabedian A: Calitatea îngrijirii. Cum poate fi evaluat? *JAMA* 260(12):1743 – 1748, 1988.
2. Institutul de Medicină (IOM): *Trecerea prăpastiei calității: un nou sistem de sănătate pentru secolul 21,* Washington DC, 2001, National Academies Press.
3. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS: *A greși este uman: construirea unui sistem de sănătate mai sigur,* Washington, DC, 2000, National Academy Press.
4. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, și colab.: Calitatea îngrijirii medicale oferite adulților în Statele Unite, *N Engl J Med* 348:2635 – 2645, 2003.
5. Institutul de Medicină (IOM): *Nevoile principale de măsurare pentru o îngrijire mai bună, o sănătate mai bună și costuri mai mici: numărarea a ceea ce contează: rezumatul atelierului,* Washington, DC, 2013, The National Academies Press.
6. O ' Connor P, Bodkin N, Fradkin J, et al: Diabetes performance measurements: current status and future directions, *Diabetes Care* 34:1651 – 1659, iulie 2011.
7. Sidorenkov G, Voorham J, de Zeeuw D, et al: Indicatorii de calitate a tratamentului prezic rezultatele cardiovasculare la pacienții cu diabet? *PLoS One* 8(10):e78821, 2013.
8. Sidorenkov G, Haaijer-Ruskamp FM, de Zeeuw D, et al: Relația dintre indicatorii de calitate a îngrijirii pentru diabet și rezultatele pacientului: o revizuire sistematică a literaturii, *Med Care Res Rev* 68:263 – 289, iunie 2011.
9. McEwen LN, Bilik D, Johnson SL și colab.: Predictorii și impactul intensificării terapiei antihiperglicemice în diabetul de tip 2: traducerea cercetării în acțiune pentru diabet (TRIAD), *Diabetes Care* 32(6):971 – 976, 2009.
10. Sidorenkov G, Voorham J, de Zeeuw D și colab.: Indicatorii de calitate a tratamentului prezic rezultate pe termen scurt la pacienții cu diabet: un studiu de cohortă prospectiv folosind baza de date GIANTT, *BMJ Qual Saf* 22:339 – 347, 2013.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabet: o abordare centrată pe pacient: declarația de poziție a Asociației Americane de Diabet (ADA) și a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD), *Diabetes Care* 35(6):1364 – 1379, 2012.
12. Ryden L, Grant PJ, Anker SD și colab.: Linii directoare ESC privind diabetul, pre-diabet și bolile cardiovasculare dezvoltate în colaborare cu EASD: Grupul operativ pentru diabet, pre-diabet și boli cardiovasculare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și dezvoltat în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD), *Eur Heart J* : 3973043 : 2013.
13. 2014 Standardele ADA de îngrijire pentru diabet în îngrijirea diabetului.
14. Comitetul Național pentru Asigurarea Calității (NCQA): *The status of healthcare quality 2012* . www.ncqa.org/Directories/HealthPlans/StateofHealthCareQuality.aspx . Ultima accesare 9/2/2013.
15. Centers for Disease Control and Prevention: *Diabetes report card 2012,* Atlanta, GA, 2012, Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services.
16. Vermeire EIJJ, Wens J, Van Royen P, et al: Intervenții pentru îmbunătățirea aderării la recomandările de tratament la persoanele cu diabet zaharat de tip 2, *Cochrane Database Syst Rev* (2):2005, CD003638.
17. Loveman E, Royle P, Waugh N: Asistente specializate în diabet zaharat, *Cochrane Database Syst Rev* (2):2003, CD003286.
18. Mangione CM, Gerzoff RB, Williamson DF, et al: Grupul de studiu TRIAD: Asocierea între calitatea îngrijirii și intensitatea programelor de management al bolii diabetului, *Ann Intern Med* 145(2):107 – 116, 2006.
19. Schmittdiel JA, Uratsu CS, Karter AJ, et al: De ce pacienții cu diabet nu ating obiectivele recomandate pentru factorii de risc? Aderență slabă versus lipsa intensificării tratamentului, *J Gen Intern Med* 23:588 – 594, 2008.
20. Renders CM, Valk GD, Griffin SJ și colab.: Intervenții pentru îmbunătățirea managementului diabetului zaharat în asistența primară, ambulatoriu și în mediul comunitar, *Cochrane Database Syst Rev* (4):2000, CD001481.
21. O ' Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Rush WA și colab.: Impactul suportului pentru decizia clinică a dosarelor de sănătate electronice asupra îngrijirii diabetului zaharat: un studiu randomizat, *Ann Fam Med* 9(1):12 – 21, 2011.
22. Deakin TA, McShane CE, Cade JE și colab.: Training based group for self-management strategies in people with type 2 diabet mellitus, *Cochrane Database Syst Rev* (2):2005, CD003417.
23. Isham GJ: Abordarea *HealthPartners pentru evaluarea oportunităților de îmbunătățire a sănătății comunitare: o perspectivă a unui sistem de finanțare și livrare a asistenței medicale guvernat de consumator, non-profit* , 2012. http://www.iom.edu/ ~ Zmedia/Files/Activity%20Files/Quality/VSRT/Core%20Metrics%20Metrics%20Metrics%20W ,2012,2012. 2013.
24. Institutul de Medicină (IOM): *Îngrijire primară și sănătate publică: explorarea integrării pentru a îmbunătăți sănătatea populației,* Washington, DC, 2012, National Academies Press.
25. Institutul de Medicină (IOM): *Viitorul sănătății publice* în *secolul 21,* Washington, DC, 2002, National Academies Press.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Index

Notă: Numerele paginilor urmate de b indică casete, f indică cifre și t indică tabele.

studiul vezi Controlul adecvat al tensiunii arteriale în diabet (ABCD)
ABCD. studiu
Abciximab, 264 t , 267, 268 t
Anormal ci Modelul rcadian al tensiunii arteriale, patea autonomă neurocardiovasculară și, 364
Acarbose, 64 , 165 – 167
Studiu de evaluare cardiovasculară a acarbozei (ACE), 161
Diabetul ateroscleroza accelerat este nd, 99 – 107
un mecanism isme de, 95 – 97, 96
amploarea și complexitatea problemei, 99
insulina res rezistență și hiperinsulinemie, 107 – 108
amploarea și complexitatea problemei, 107
Studiul ACCEPT-D. vezi Studiul ACCEPT-D, combinația de aspirină și simvastatină pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare.
REALIZĂ procesul. vezi Studiul Evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapie combinată la pacienții care trăiesc cu hipertensiune arterială sistolică (ACCOMPLISH)
Studiul ACCORD-Lipid, 194
Procesul ACCORD. a se vedea studiul Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabet (ACCORD).

Acetil-CoA, 2 94
Un lanț, 26
ACSIS. vezi Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS)
ACSL1. vezi Acil-CoA sintetaza (ACSL1)
Acțiune în Diabetes și boli vasculare: Preterax și Diamicron modificat Procesul de evaluare cu eliberare controlată (ADVANCE), 159, 160 f , 172 – 173, 177 f
Stadiul de acțiune, modelul transteoretic al schimbării stilului de viață, 149, 150 t , 152 t Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), 158 – 159, 160f, 334, 347, 363
control ag glicemie vs. regim standard în diabetul de tip 2, 100
Kaplan-Mei ier curbe pentru, 178
țintă nivelul TA cu T2DM, 176, 177 f
Proteina C activată (APC), 115
Piramida de activitate, tratamentul diabetului de tip 2, 146, 146 f
Studiul Actos Now pentru prevenirea diabetului (ACT NOW) și dezvoltarea diabetului, 63 – 64
Proba .. vezi Cateterizare acută și triaj intervenție urgentă
ACUITY Studiu de strategie (ACUITY).
Strategia de triaj pentru cateterism acut și intervenție urgentă (ACUITY) proces, 72
Sindromul coronarian acut (SCA), 251 – 261
terapie antiplachetă și antitrombotică la pacienții diabetici cu, 262 – 270
aspirina 206
pentru, alcificare în, 95
coronarian c
in diabet epidemiologia, 239 – 250
studii randomizate controlate de, 243 – 245, 244 t , 245 f , 245 t , 246 f , 246 t , 247 f
studii de registru ale, 245 – 246, 247 f , 247 t , 248 f , 248 t
modificări dinamice ale nivelurilor de glucoză și mortalitate în, 253
control glucoză în curdul încrezător de, 253 – 258
clinic modele de, 259, 259 f
glucoză-in terapia cu ulin-potasiu (GIK) în, studii clinice de, 257 t mia
hiperglice în timpul, 251
fără supradenivelare ST vezi Sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST agenți antiplachetari orali și doze la pacienții cu, 264 t
relații de de niveluri crescute de glucoză în, 251 – 252
relație importanța hipoglicemiei în, 258 – 259
prognostică p între nivelurile de glucoză și mortalitate în, 252 – 253, 252 f p
de prevalență între variabilitatea glucozei și rezultatul pacientului în timpul, 258
rolul strategiei primare invazive și al revascularizării în diab cu, 271 pacienții etici – 280
rezumat și recomandări, 259 – 260
Sondajul israelian pentru sindromul coronarian acut (ACSIS), 181
Tromboză coronariană acută, 91
Accident vascular cerebral ischemic acut
mecanisme de afectare hiperglicemică în, 352 t
tratamente, influența diabetului asupra, 352 – 353
Infarct miocardic acut
ratele mortalității de, 381 f
prognostic după, la pacienții cu metabolism patologic al glucozei, 83 – 84, 83 t
Infarctul miocardic acut tratat cu angioplastie primară și enoxaparină intravenoasă sau heparină nefracționată pentru a reduce Evenimente ischemice și hemoragice pe termen scurt și lung urmărire Procesul (ATOL), 268
yl-CoA sintetaza (ACSL1), 121 – 122
AMTS9 , 11 t
Răspunsul imun adaptiv, 27 – 28
ADDITION-procesul Europa, 348
Protein kinaza activată de adenozin monofosfat (AMPK), 295
Un studiu privind prevenirea rezultatelor diabetului (ADOPT), 163
Adipocitele, rolul, în diabetul zaharat de tip 2, 14 – 16, 15 f
Adipokines, 140, 295
Adiponectin, 16, 295
Țesutul adipos, în rezistență la insulină, 17, 18 f
Adipozitate
configurația riscului metabolic, 344 – 345
risc de accident vascular cerebral, 343 – 345
ADMITĂ. vezi Trial cu intervenții multiple pentru boli arteriale (ADMIT)
Probă ADVANCE. vezi Acțiunea în diabet și boli vasculare: Preterax și studiul Diamicron cu eliberare controlată cu eliberare controlată (ADVANCE).
Produse finale de glicație avansată (AGE), 95 – 96, 103, 103 f
VENIRE. vezi Evaluarea controlului diabetului și Evaluarea Eficacitatea Proces Niaspan (ADVENT)
O exerciții bic, tratamentul diabetului de tip 2, 144
Studiu de insuficiență cardiacă afro-americană (A-HeFT), 320
Agenția pentru Cercetare și Calitate în Sănătate (AHRQ), disparități în acces a avea grijă, 372
VÂRSTE. vezi Produse finale de glicație avansată (AGE)
A-HeFT. vezi Trial African-American Heart Failure (A-HeFT)
AHRQ. vezi Agenția pentru Cercetare și Calitate în domeniul Sănătății (AHRQ)
Proba AIM-HIGH. vezi Intervenția aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate: studiu privind impactul asupra rezultatelor sănătății globale (AIM-HIGH)
Al raporturi bumin-creatinină (ACR), 133, 133 f
Aldoza reductază (AR), 100
în ateroscleroză, 100, 101 f
Studiul Aliskiren privind rezultatele insuficienței cardiace acute, inhibitori, renină directă 317 – 318
ALLHAT. vezi Studiul Tratament antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT)
Alfa $_2$ -antiplasmină, 116, 116 t
Inhibitori de alfa-glucozidază, 325
Funcția trombocitară alterată, în diabetul zaharat de tip 2, 113 – 114, 114 f
Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (ABPM), TA circadiană anormală model pe, 364
Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA)
Linii directoare pentru reducerea colesterolului din sânge Riscul cardiovascular aterosclerotic la adulți: Global Ri isk Evaluare pentru prevenirea primară, 197
ghiduri de practică privind managementul PAD, 332
stadiile evoluției IC și terapia recomandată, 302 – 303, 303 f

INDE

Asociația Americană de Diabet (ADA)
criterii de diagnostic pentru diabet și prediabet, 2 *t*
Ghid alimentar pentru boala coronariană cu diabet zaharat, 140 – 141
e cardiovascular risk, 188
în strategiile de management al lipidelor de reducere a terapiei cu doze mici de aspirină, 205 – 206 PAD în diabet, 331
diabet de tip 1 și boli cardiovasculare, 127
Asociația Americană a Inimii (AHA)
linii directoare pentru stratificarea riscului și tratamentul la tinerii cu diabet zaharat, 129 *f*
sindrom metabolic conform, 38 *t*
diabet de tip 1 și boli cardiovasculare, 127
Analog de amilină, 166 *t*
Distribuția grăsimilor Android, 14
93–95, 94*f*
Angiogeneza, în diabetul zaharat de tip 2,
ibitors, 58, 131, 313–314, 315*t*,
enzima de conversie a angiotensinei (ACE) inhi
iabetes mellitus, 172, 176
317 *f*
în boala coronariană cu impact de tip 2 d, asupra incidenței diabetului, 58 *t*
Angiotensină II (Ang II), 293
în prevenirea post-infarctului miocardic, 307,
131
Blocanții receptorilor de angiotensină (BRA),
iabetes mellitus, 176
58, în boala coronariană cu di tip 2 pentru
314–317, 315*t*, 317*f*
insuficiență cardiacă cu diabet zaharat, •
pentru hipertensiune arterială, 308
impactul asupra incidenței diabetului de 58 *t*
Studiul anglo-scandinav privind rezultatele cardiace (ASCOT), hipertensiune și medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, 174 – 175
Indicele gleznă-brahial (ABI), 329, 331, 331 *f*
Răspunsul anticorpilor, în diabetul de tip 1, 28
Anticoagulante
endogene, modificări în, 115
parenteral, pentru sindrom coronarian acut,
failure, 325–326
268 *t*
Medicamente antidiabetice, pentru diabetul cu inima
Medicamente antihiperglicemice
efecte adverse ale, 168
risc asociat cu, 167 – 168
și riscul de insuficiență cardiacă, 309 – 311
Tratament antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord Trial (ALLHAT), studiu de extindere a diabetului zaharat, 61
Agenți antineoplazici, influență asupra metabolismului glucozei și dezvoltării diabetului, 66
Agenți antiobezitate, influență asupra
iabetes mellitus, 203–216
metabolismului glucozei și dezvoltării diabetului, 64 – 65
Terapia antiagregant plachetar
efect asupra bolii coronariene cu d aspirină și, 203 – 207, 205 *f* , 206 *t* , 207 *t* direcții
213
viitoare în, 214
mellitus, 334–335
antagoniști ai receptorului 1 activat de
ucose metabolism and diabetes
protează și 213 – 214
Antagoniști ai receptorilor P2Y12 și, 207 – pentru boala arterelor periferice în diabet. Medicație antipsihotică, influență asupra dezvoltării gl, 65
Antitrombotic Trialists' Collaboration (ATC), studii de prevenție secundară ale agenților antiplachetari orali, 206 – 207
Studiu privind controlul adecvat al tensiunii
mmunities (ARIC) study
arteriale în diabet (ABCD), PAD cu
(ADMIT), and development of
diabet zaharat, 334
Procesul ARBITER 6-HALTS, ezetimib și, 191,
(ARTS), 230*t*, 231
193
studiu ARIC. *vezi* Riscul de ateroscleroză în diabetul de studiu cu intervenții multiple de boli arteriale co-arteriale, 62
lar Events in Diabetes (ASCEND)
Studiul terapiilor de revascularizare arterială
Rigiditate arterială, neuropatie autonomă cardiovasculară și, 364
ARTELE. *vezi* Studiul de terapii de
association between blood e with
revascularizare arterială (ARTS)
Procesul ASCEND. *vezi* A Study of
ype 2 diabetes mellitus,
Cardiovascu
proces
ASCOT. *vezi* Trial Anglo-Scandinavian
iabetes mellitus, 203–207, 205*f*
Cardiac Outcomes (ASCOT)
Studii de cohortă Asia Pacific Colaborare,
evente, 203–206, 206*t*, 207*t*
presiune și boli coronariene 171, 172 *f*
Aspirină
în diabetul cu sindrom coronarian acut, 262 – 263, 264 *t*
efect asupra bolii coronariene cu mecanism de acțiune di, 264 *f*
în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare
în prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare, 206 – 207
în cursă, 348
Combinație de aspirină și simvastatină pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare
angiotensin-converti
Studiul Trial in Diabetes (ACCEPT-D), 206
Studiul cu aspirina pentru ateroscleroza asimptomatică
d, 203
(AAA), 335
Evaluarea controlului diabetului și evaluarea
clinical manifestations of,
eficacității studiului Niaspan
diabetes, 76–82
(AVENT) și dezvoltarea diabetului zaharat, 62
Studiul de evaluare a tratamentului cu lisinopril și supraviețuire (ATLAS),
ng inhibitori ai enzimelor și, 313 – 314, 317 *f*
Un studiu al evenimentelor cardiovasculare în diabet (ASCEND), 206
Aterogeneza, trombocitele si Ateroscleroza
accelerată *vezi* Ateroscleroză accelerată
în prediabet, sindrom metabolic și tip 2
coronar, în moarte subită, 88 – 91, 89 *f* , 90 *t*
diabetici *vs* nondiabetici, 90 *t* , 91 *t*
relația factorilor de risc cu caracteristicile plăcii, 91 *t*
în diabet
epidemiologia coronariene/periferice, 73 – 86
prevalența tulburării metabolismului glucozei la pacienții cu manifestă, 73 – 74
subclinic, 74 – 75, 75 *f*
biologia vasculară a, 99 – 110, 111 – 126
diabetic *vezi* Ateroscleroza diabetică
coronarian difuz vez . Ateroscleroza coronariană difuză
hiperinsulinemie în, 107 –218*f*
108
regresia afectată a diabetului zaharat și, 106 – 107
rezistența la insulină în, 107 – 108
protein kinaza c in, 102
Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC), 58 – 60, 77 – 79, 156, 282,
282 *f* , 283 *f* , 344
Aterotromboză asociată diabetului zaharat, 217, trombocite și, 203
Intervenția aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate: studiul Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH), 62, 193
Procesul ATLAS. *vezi* Studiul Evaluarea tratamentului cu lisinopril și supraviețuire (ATLAS).
Procesul ATOLL. *vezi* Infarct
betes, 26–27, 26*t*
miocardic acut tratat cu angioplastie primară și
enoxaparină intravenoasă sau heparină nefracționată pentru a reduce evenimentele ischemice și hemoragice la studiul ATOLL (Scurt și Long-term Follow-up)
Atopaxar, 214
Fibrilație atrială, cu diabet, anticoagulare orală în, 348 –
Hypertension (ACCOMPLISH) trial, 175–176
349
Autoantigene, de tip 1 dia
Autonomie, interviu motivațional, 150 – 151
Autofagie, 122, 296 – 297, 297 *f*
Proteine legate de autofagie (ATG), 296 – 297
Evitarea evenimentelor cardiovasculare prin terapia combinată la pacienți
Locuința cu azilsartan sistolic, 177

ioplasty Revascularization Investigation (BARI)

B

Stenturi metalice goale, 219 *t*
versus stenturi cu eluție de medicament, 220 – 221, 220 *t* , 221 *f*
cu intervenție coronariană percutanată, bypass coronarian *versus* , 231
Procesul BARI. *vezi* procesul Bypass Angi
Chirurgie bariatrică, 66 – 67
lanț B, 26
Schimbarea comportamentului, în prevenirea diabetului, 48 – 50, 49 *f*
Belfast Diet Study, despre diabetul zaharat, 334
Blocante beta-adrenergice, în boala arterelor periferice, 335 – 336
Beta-blocante (BB), 58 – 61
pentru insuficienta cardiaca cu tratament diabet, 315 *t* , 318 – 319, 319 *f*
potențiale efecte metabolice dăunătoare ale, 60 *b*
Celulele beta, 4, 4 *f*
disfuncție
prevenirea diabetului și, 46
în diabetul zaharat de tip
2, 19 – 21
stents, 219*t*
masa, în rezistența la insulină, 20
Studiul de prevenire a infarctului cu bezafibrat (BIP) și dezvoltarea diabetului

zaharat, 63
Biguanid, 166 *t*
Sechestranți ai acizilor biliari, 63 Schele bioabsorbabile
Stenturi bioactive, 219 *t*
Studiu de biomarkeri pentru a identifica riscul acut de sindrom coronarian 2 (BIOMArCS-2), studiu, 256

heart failure, 305–306

Biomarkeri, screening cu, în
Procesul BIP. *vezi* studiul de prevenire a infarctului cu bezafibrat (BIP).
Bivalirudin, 224 – 225, 264 *t* , 268 *t* , 269
Tensiunea arterială
boli cardiovasculare în diabetul de tip 1, 130 – 131
managementul, efectul asupra bolii coronariene cu diabet de tip 2, 171 – 180
eficacitatea intervențiilor privind stilul de viață, 171 – 172
denervarea simpatică renală pe, 178
Medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale
pe baza diferitelor clase de medicamente, 175 *f*
eficacitatea comparativă a, 174
– 176
eficacitatea și siguranța bolilor coronariene cu diabet zaharat de tip 2
mellitus, 172 – 177 linii directoare pentru utilizarea, în efectele moștenite
ale, 177 medicamente noi, 177
și nivelurile țintă ale tensiunii
arteriale, 176 – 177, 176 *f*
vs. placebo în tratamentul de scădere a tensiunii arteriale coronariene (BPLTTC), 172
Creierul, în rezistența la insulină, 18
Bromocriptina, 165 – 167
Buflomedil, 336
Bupropion, renuntarea la fumat
Bypass Angioplastie Revascularizare Investigație 2 Diabet (BARI 2D), studiu, 163 – 164, 278
Studiu de investigare a revascularizării angioplastiei bypass (BARI), 229 – 231, 230 *t* , 278
Chirurgie bypass, intervenție coronariană percutanată *versus* , 221 – 224, 223 *t* , 224 *f*

C
Procesul CABRI. *vezi* Angi coronariană
studiu CACTI. *vezi* Studiul Calcificarea arterei coronare în diabetul de tip 1 (CACTI).
Calcificare, coronarian, 95
Antagoniști de calciu, în bolile coronariene cu diabet zaharat de tip 2, 172
Blocante ale canalelor de calciu, 61
Calpaine, în funcția trombocitară
alterată, 113 – 114
CAMK1D , 11 *t*
Canakinumab, subcutanat,
Candesartan în insuficiența cardiacă: evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM-Alternative), blocanți ai receptorilor de angiotensină, 314, 317 *f*
Candesartan în insuficiența cardiacă: studiu de evaluare a reducerii mortalității și morbidității (CHARM), 58, 58 *t* , 285, 335
Cangrelor, 214, 267 *t*
Procesul CANTOS, 124
CAPN10 , 11 *t*
Procesul CAPRIE. *vezi* studiul Clopidogrel versus Aspirina la pacientii cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE)
Procesul CARDIA. *vezi* Trialul de revascularizare a arterei coronare în diabet (CARDIA).
Disfuncție cardiacă, cu diabet zaharat, prevalență, 283 – 284, 285 *f*
Funcția cardiacă, 295
Studiul II privind insuficiența cardiacă Bisoprolol (CIBIS II), beta-blocante și, 318
Studiul Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF), în terapia de resincronizare cardiacă, 321 – 322, 322 *f*
Terapia de resincronizare cardiacă (CRT), 315 *t* , 321 – 322, 322 *f*
Terapia de resincronizare cardiacă-defibrilator (CRT-D), 315 *t*
Troponină cardiacă, 305 – 306, 306 *f*
proces CARDINAL. *vezi* Complement și reducere a dimensiunii infarctului după angioplastia sau studiul Lytics (CARDINAL)
Cardiomiocite, 292
Neuropatia autonomă cardiovasculară (CAN), 361 – 368
contextul clinic al, 365 – 366
diagnostic de, 365 – 366
screening-ul pacienților asimptomatici cu, 366
detectarea, 364 – 365, 364 *t* în
practica clinică, 364 – 3
evaluarea activității vagosimpatice, 365
etapa de, 365, 366 *f* teste
standard de, 364 – 365,

date epidemiologice ale, 362 –
363
tulburări cardiovasculare asociate cu, 363 – 364, 363 *f*

ioplasty *versus* Bypass Revascularization
Proces de investigație (CABRI).
Antagoniști de calciu, în bolile coronariene cu diabet zaharat de tip 2,
Calpaine, în funcția trombocitară
124
Canakinumab, subcutanat,
Candesartan în insuficiența cardiacă: evaluarea reducerii mortalității și morbidității
Candesartan în insuficiența cardiacă: studiu de evaluare a reducerii mortalității și
Cangrelor, 214, 267 *t*
Procesul CANTOS, 124
Procesul CAPRIE. *vezi* studiul Clopidogrel versus Aspirina la pacientii cu risc de
Procesul CARDIA. *vezi* Trialul de revascularizare a arterei coronare în diabet
Stabilization,
CHD. *see* Coronary
, risc de accident vascular cerebral în fibrilația atrială, 348,
348 *t*
Procesul CHARISMA. *vezi* Clopidogrel pentru Risc aterotrombotic ridicat și
ischemic
Procesul de management și evitare (CHARISMA).
. *vezi* boala coronariana (CHD)
Drug-Eluting
Cilostazol, 213, 336,
Claudication: Exerci
mogranina A (ChgA), în diabetul de tip 1, 27
Procesul CIBIS II. *vezi* Studiul II privind insuficiența cardiacă Bisoprolol (CIBIS II).
Procesul NT. *vezi* Eficacitatea cilostazolului asupra complicațiilor ischemice după
Studiu privind implantarea de stent (CILON-T).
. *vezi* Trial de reducere a inflamației cardiovasculare (CIRT)
Clise versus revascularizare endoluminală (CLEVER)
studiu, 336 – 337
Claudicatie, boala arteriala periferica si
agenți farmacologici pentru, 336
tratarea, 336 – 337, 336 *f*
studiu INTELIGENT. *vezi* Claudicație: Exercițiu versus endoluminal
Studiu de revascularizare (CLEVER).
Trial nical de reviparină și modulare metabolică în tratamentul și evaluarea infarctului miocardic acut-Estudios Cardiológicos LatinoAmérica (CREATE-ECLA), 256 – 257, 257 *t*
Clopidogrel
pentru diabet cu sindrom coronarian acut, 263 – 266, 264 *t* , 267 *t*

as predictor of
prevalence and correlates of, 362
morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, 363
management de, 366 – 367, 366 *t*
teste nomic reflex (CART), pentru subclinice
neuropatie autonomă cardiovasculară, 364 consecințe iovasculare,
disparități în, 369 –
375 boli iovasculare239–242, 240*f*, 241*f*, 241*t*, 242*f*, 242*t*, 243*f*
povara globală a
sindromului metabolic și, 37 – 38
sol comun pentru, 40 – 41 markeri intermediari de, 38 – 39
in patients with toleranță anormală la glucoză, 39 – 40
în populație, 37 – 38 factori de risc nemodificabili ai, 135 în diabetul de tip 1
vârsta și, 128 – 129
problema linie a, 127 – 129
magnitude of c ratele pro și contra ale a 128 de factori de risc în,
pathophysiology of, 129
vs. diabet de tip of treatment of, 130*t*
2, 128 – 129, 130 *t*
diabet 129–135
nediagnosticat în, 247 – 249 Studiul de sănătate cardiovasculară (CHS)
si ateroscleroza subclinica, 74 281, 306
iabetes mellitus Studiu de reducere a inflamației iovasculare (CIRT), 123 – 124
eart failure and, Studiu CARE-HF. *vezi* Resincronizare cardiacă în
iovascular Risk Reduction Trial, 124
insuficiența cardiacă (CARE-HF)
studiu
boala arterială tid, 87 – 88
stentarea arterei (CAS), în accident vascular cerebral cu diabet zaharat, 349 – 350
tid endarterectomie (CEA), în accident vascular cerebral cu diabet zaharat, 349 – 350
tid Revascularization for atherosclerosis, 75*f*
Endarterectomy Versus Stent Trial (CREST), 350,
350 *t*
Ecografia carotidiană, Carvedilol, 60
Carvedilol sau
Metoprolol European 31
Trial (COMET), beta-
blocante și, 319 Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS), beta-blocante și, 315 *t* , 318
CD25, expresia lui, *CDC123* , 11 *t*
mide productio n, 293
CDKAL1 , 11 *t*
CHA_2DS_2-VASc sc *CDKN2A* , 11 *t*
CDKN2B , 11 *t*
demență brovasculară, 341
boală brovasculară, cu diabet zaharat, 341 – 360

efect asupra riscului de boală coronariană în diabetul zaharat, 207 – 210, 208 *f*
pentru PAD, 335 beneficiu relativ al,

Variabilitatea răspunsului la clopidogrel *(continuare)* , 2
versus ticagrelor, 212 *f* 10
Utilizarea optimă a dozei de clopidogrel și aspirină pentru a reduce evenimentele recurente- Studiul a șaptea organizație pentru evaluarea strategiilor în sindroamele ischemice (CURRENT-OASIS 7), 209, 262 – 263, 265 *t*
Risc rotrombotic și stabilizare ischemică, Procesul privind managementul și evitarea (CHARISMA), 266, 335
aspirină și 207
utilizarea terapiei antiplachetare duale, 209, 209 *f*
Studiul cu clopidogrel pentru reducerea evenimentelor în timpul observației (CREDO), 209
Studiul cu clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE), 208, 265 *t* , 266
Clopidogrel versus aspirină proces, 207 – 208, 266, 335
Factori de coagulare, crescuti, in diabetul zaharat de tip 2, 114 – 115
Inhibarea coagulării, 268 – 269
Deficiență cognitivă
diabet în, 355 – 358
rolul hipoglicemiei asupra, 357 – 358, 358 *t*
Collaborative Atorvastatin Colesevelam, 165 – 167
Colaborare, interviu motivațional, 150
Studiul diabetului zaharat (CARDS), lipidele și accidentul vascular cerebral, 347
COMETĂ. *vezi* Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET) Trial
COMPANION. *vezi* Comparația terapiei medicale, stimulare și Studiul de defibrilare în insuficiența cardiacă (COMPANION).
Compararea terapiei medicale, stimularea și defibrilarea în insuficiența cardiacă (COMPANION), terapia de resincronizare cardiacă și, 315 *t* , 321 – 322
Complement și reducere a mărimii infarctului după angioplastia sau studiul Lytics (CARDINAL), 253
Procesul CONSENS. *vezi* studiul Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS).
Etapa de trial, angiotensin-co de contemplare, model transteoretic al schimbării stilului viață, 149, 150 *t* , 152 *t*
Studiu cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS)
Coronary angiography, f atherosclerosis, 75*f*
inhibitori ai enzimei de conversie și, 313, 315 *t*
Procesul COPERNICUS. *vezi* Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) studiu
Angioplastie coronariană *versus* Bypass Revascularization Investigation (CABRI), 230 – 231, 230 *t*
Remodelarea arterială coronariană, 93, 94 *f*
Chirurgie de bypass a arterei coronare (CABG)
la pacientii diabetici, 228 – 229
versus stenturi cu eluție medicamentoasă, 231 – 232
rezultatele timpurii ale, permeabilitatea grefei rable effects of, 233–234 228 după, 229
în insuficiența cardiacă cu glucose in, 234–235
diabet zaharat, 315 *t* , 322 – 323
hiperglicemia crește morbiditatea și mortalitatea în, 233
infuzii de insulină în, rezultatele favorabile ale, 229 țintă optimă pentru ser
intervenția coronariană percutanată și, aspectele procedurale ale, 276 – 278
versus intervenția coronariană percutanată cu stenturi metalice goale, 231
strategii de revascularizare
pentru diabet zaharat, 229 – 233, 230 *t*
pentru infarctul miocardic cu denivelarea ST, 275
profiluri de risc și comorbidități ale, 228
rolul, în diabet și managementul perioperator al glucozei, 228 – 238
Calcificarea arterei coronare (CAC), 74
incidența, 76 *f*
progresia lui, 133, 133 *f*
Studiu privind calcificarea arterei coronare în diabetul de tip 1 (CACTI), 128, 131, 131 *f* , 132 *f*
Boala coronariană, 87 – 88
Studiul de revascularizare a arterei coronare în diabet (CARDIA), 230 *t* , 231
CT coronarian, pentru ateroscleroză, 75 *f*
Proiectul de medicamente coronariene (CDP), 193
Boala coronariană (CHD)
cu diabet zaharat, 307
schimbarea epidemiologiei, 155
ipoteza solului comun de, 156 *f*
efectul managementului glucozei asupra, 155 – 170
la femei, 84
Relația epidemiologică a glucozei cu, 155 – 157
Nivelurile de colesterol HDL asociate cu, 112 – 113 sindrom metabolic și, 39 *t*
risc
cu diabet, efectul intervențiilor stilului de viață asupra, 139 – 154, 140 *f*
cu sindrom metabolic, 77 – 79
cu prediabet, 76 – 77
effect of blood press și accident vascular cerebral, comparație a factorilor de
epidemiologic associ risc vascular între, 342 – 343 cu diabet zaharat de tip 2
ure management on, 171 – 180
Kaplan-Meier estimates iația între tensiunea arterială și, 171, 172 *f*
Boala coronariană multivasală, diabet cu
a rezultatului primar compus, 276 *f*
rezultat compozit primar, 277 *f* revascularizare în etape pentru, 278
Stenturi coronariene, 219 *t* rel for the Reduction of Events during Observation
trial CREDO. *vezi* procesul Clopidog (CREDO).
CREST. *vezi* Revascularizare carotidiană Endarterectomie versus Stent Trial (CREST)
CRUSADE inițiativa de îmbunătățire a calității, 245, 248 *t*
Procesul CURE. *vezi* studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE).
CURRENT-OASIS 7 proces. *vezi* Clopidogrel și Aspirina Utilizarea optimă a dozei pentru a reduce evenimentele recurente-A șaptea organizație pentru evaluarea strategiilor în sindromul ischemic mes (CURRENT-OASIS 7) trial
) enzyme, inhibition of, 203, 204*f*
Citokine, în diabetul de tip 1, 28
4 asociat limfocitelor T citotoxice (CTLA-4), 25 – 26, 30

D

Da Qing IGT și Studiul Diabetului, 5
Studiul Da Qing, 45 de ani
Dallas Heart Study, 74
DCCT. *vezi* Studiul pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT)
studiul DECODE. *vezi* Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Studiul Criteriile de Diagnostic în Europa (DECODE).
Demență
cerebrovasculare, 341
legate de diabet *vezi* Demență legată de diabet
mixt, 355 355–358
rolul hipoglicemiei asupra, 357 – 358, 358 *t*
factor de risc vascular Asymptomatic Diabetics (DIAD) trial, 363 ose in
pentru, celule dendritice, 28 Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) trial, *t* , 29 Detectarea ischemiei
în diabet și insulină-gluc 233 – 234
Studiul autoimunității diabetului la tineri (DAISY), 26 *t* , 27
Studiu pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT), 99, 127, 131 *t* , 346, 366
Epidemiologia diabetului: analiza colaborativă a criteriilor de diagnostic în Studiu Europa (DECODE), 77 – 79
Diabet zaharat
ateroscleroza accelerată și, 99 – 107
sindroame coronariene acute în
epidemiologia, 239 – 250
studii randomizate controlate de, 243 – 245, 244 *t* , 245 *f* , 245 *t* , 246 *f* , 246 *t* , 247 *f*
studii de registru ale, 245 – 246, 247 *f* , 247 *t* , 248nt heart failure, 281–283, 282*t* *f* , 248 *t*
și accident vascularnary/peripheral, 73–86
cerebral acut, 351 – 355
peretele arterial în, 112 *f* asociere cu incide ateroscleroza în
epidemiologia coro
regresie afectată de, 106 – 107
prevalența tulburării metabolismului glucozei la pacienții cu manifestă, 73 – 74
subclinic, 74 – 75, 75 *f*
complicații ateroscleroticе și, 85
aterotromboza și, specificitățile, 217, 218 *f* intervenții pe artera carotidă în, 349 – 350
boală cerebrovasculară minorities, 369–372
la pacienții cu, 341 – 360
comorbidități management of, 232*f*
în rasă și etnică
la femei, 372
boala coronariană (CAD) în moarte subită cu, 89 *f*
boală coronariană cu, risc de boală coronariană, 181 – 188
la femei, 84
și boala coronariană, epidemiologia, 155
dezvoltarea unui tratament farmacologic care influențează metabolismul glucozei

și, 63 – 66

Stenturi cu eluție de covor, 222 *t*
funcția ndotelială și disfuncția în, 116 – 120, 117 *t* , 118 *f*
lobal burdende, 239 – 242, 240 *f* , 241 *f* , 241 *t* , 242 *f* , 242 *t* , 243 *f*
insuficiența cardiacă în epidemiologia, 281 – 289 prevenirea, 302 – 312
, 313 – 326, 314 *t* , 315 *t*
treatment of, andemie, efect asupra infiltrației macrofagelor și a miezului necrotic
hyperlipid size, 93*f*
impact în ateroscleroză, 101 *f*
incidența, impactul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și
blocante ale receptorilor de angiotensină, 58 *t*
incident, la pacientii cu insuficienta cardiaca, 285
tratament invaziv pentru prevenire/inversare, 66 – 67
AVC ischemic în, fiziopatologie și subtipuri de, 345 – 346, 346 *f*
în studiile cheie cu statine, 189, 190 *t*
scăderea morbidității și mortalității cardiovasculare, 334
as a major riskfactor în sindroamele coronariene acute, 271 – 272
sindrom metabolic și, 39 *t* cu debut nou, 191
intervenție coronariană în, 217 – 227 tratament farmacologic pentru, 224 – 225
percutaneous chirurgie bypass *versus* , 221 – 224, 223 *t* , 224 *f* strategie
adjunctive p conservatoare în, 218 – 219
considerații metodologice la, 217 – 218, 218 *f*
boala arterială periferică în, 84, 329 – 340
tratamentul, 338
strategies to improve, 225
entarea, diagnosticul și istoria naturală a, 330 – 332
approach to epidemiologia și prognosticul, 329 – 330
clinical pres revascularizare pentru, 337 – 338
identificarea factorilor de risc, modificarea stilului de viață și farmacoterapie, 332 – 337
dovediți măsurile de control, 382 – 383, 382 *f*
quality of care and, 379–384
assessing, 379–380
efforts to im a interfeței medic-pacient în atingerea nivelului ridicat,
importance 380–381 ion sau plata pentru performanță, 381 – 382
incentivizati rezultate intermediare, 380
măsuri, 380
sondaj de curent, 381, 381 *f* , 382 *f*
strategii de revascularizare pentru, 229 – 233, 230 *t*
risc, disparități în, 369, 370 *f*
eficacitatea statinei în rândul pacienților cu accident vascular cerebral 189 – 191, 198 *t* în
epidemiologia, 341 – 345
primary andprevenirea secundară a, 346 – 351
ca factor de risc de accident vascular cerebral la pacienții mai tineri, 343
si ateroscleroza subclinica, 74 – 75, 76 *f*
studii și substudii, caracteristicile inițiale ale, 186 *t* studii cu intervenție lipidică la pacienți cu, 195 – 196
tip 1 *vezi* diabet zaharat de tip 1 (T1DM) tip 2 *vezi* diabet zaharat de tip 2 (T2DM)
undiagnosed,cu boli cardiovasculare și coronariene acute
syndrome 247–249, 248*f*, 249*f*
ca factor de risc vascular pentru tulburări cognitive și demență, 355 – 358 studii de
autopsie în, 356 – 357
studii imagistice ale creierului în, 356
studii clinice pe, 355 – 356
definiție și epidemiologie, 355, 355 *f*
factori de risc vascular ai
conducerea, 346 – 348
creșterea riscului multiplicativ cu, 343
Diabet zaharat, infuzie de insulina glucoza in
(DIGAMI trial, 165, 254, 255*t*infarctul miocardic acut
Programul de Prevenire a Diabetului (DPP), 64, 159 – 160
Di Studiul privind rezultatele programului de prevenire a diabetului
Medicatio(DPPOS), 46
Evaluarea reducerii betesului cu Ramipril și Rosiglitazonă
n Studiul (DREAM) și dezvoltarea diabetului zaharat, 63
Demența legată de diabet
prevenirea și tratamentul, 357
mecanisme vasculare și degenerative în, 358, 358 *f*
Ateroscleroza diabetică
mecanisme suplimentare ale, 105 – 106
glicație în, 103 – 105, 103 *f*
inflamația ca țintă terapeutică în, 122 – 124
patologia, 87 – 98
Morfologia plăcii și inflamația în, 87 – 95 căi dependente de receptor în, 104 – 105, 105 *f* , 106 *f*
căi independente de receptor în, 104
Plăci aterosclerotice diabetice, progresia tardivă a mecanismelor legate de
inițiere timpurie *versus* , 109 *f*
Cardiomiopatie diabetică, 290 – 301, 291 *b*
cauza, 292 *f*
strategiile de tratament actuale și potențialele ținte terapeutice ale, 297 – 299
dovezi epidemiologice ale, 290 – 291
evenimente metabolice care participă la, 294 *f*
291–295, 292*f*
istoria naturală a, 291 *t*
Fiziopatologia și mecanismele moleculare ale, domeniul de aplicare al problemei, 290
Arterele coronare diabetice, inflamație în, 92 *f*
Dislipidemie diabetică, 111 – 113
Retinopatie diabetică, 1
Procesul DIAD. *vezi* Studiul Detectarea ischemiei la diabetici asimptomatici (DIAD).
Tensiunea arterială diastolică (DBP)
asociere cu boala coronariană cu diabet zaharat de tip 2, 171
la pacientul cu diabet și hipertensiune arterială, efectul tensiunii arteriale
scăderea tratamentului în, 177 *f*
Disfuncție diastolică, 285 *f* , 313 – 328
Dieta
și riscul cardiometabolic, 142
boli cardiovasculare în diabetul de tip 1 și, 134
diabet de tip 1 și, 31 – 32, 32 *t*
diet, 5, 142, 172
diabet zaharat de tip 2 și, 5
Abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea arterială
risk reduction, 141*b*
(DASH)
Aportul alimentar de carbohidrați, 142
Ghidurile dietetice, asociate cu cardiovasculare
Acizi grași polinesaturați n-3 dietetici, 142
Acute Myocardial
Ateroscleroză coronariană difuză, 89 *f* , 91 – 92
Studiu multicentric DIGAMI-2, 254 – 255, 255 *t*
Procesul DIGAMI. *vezi* Diabet și Insulină-Glucoză în
Studiu cu infarct (DIGAMI).
Glicozidă digitalică, 315 *t*
development, 63
Studiul Digitalis Investigation Group (DIG), digoxină și, 321
Digoxină
pentru insuficiență cardiacă cu diabet, 321
influență asupra metabolismului glucozei și diabetului
Inhibitori de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4), 165, 310
Dipiridamol, 213
Anticoagulante orale directe (DOAC), 349
avantajele, 349
dezavantaje ale, 349
Inhibitori direcți ai reninei, 317 – 318
Anii de viață ajustați în funcție de dizabilități (DALY), diabet zaharat de tip 2 și, 3
Discrepanță, interviu motivațional, 151
Disparități în accesul la îngrijire, 372 – 373
legate de vârstă, 374 – 375
development, 61
etnic, 373 – 374
etes, 45*f*
gen, 373
Diuretice
pentru insuficiența cardiacă cu diabet zaharat, 321
influența asupra metabolismului glucozei și a diabetului zaharat (Efectele doză-răspuns, ale comportamentului stilului de viață în diab DPP. *vezi* Programul de prevenire a diabetului (DPP)
Stenturi cu eluție medicamentoasă, 219 *t* , 221, 222 *t*
stenturi metalice goale *versus* , 220 – 221, 220 *t*
bypass coronarian *versus* , 231 – 232
interventie coronariana percutanata cu, 278, 279 *f*
Terapii antiplachetare duale, ca adjuvant la PCI, 224
Țesut adipos visceral disfuncțional, 40
Disglicemie, diabet și, 39
Dislipidemie
aterogene, țintirea medicamentelor, 194
în bolile cardiovasculare în diabetul de tip 1, 131 – 133, 132 *f*
Recomandări ADA pentru, 133 *t*
risc de boală coronariană în rândul pacienților cu 181 – 188
diabetic, 111 – 113
în boala arterelor periferice, 332 – 333

E

Studiu EARLY-ACS. *vezi* Inhibarea precoce a glicoproteinei IIb/IIIa în non-ST-

Studiu privind sindromul coronarian acut cu elevație a segmentului (EARLY-ACS).
Studiul privind inhibarea precoce a glicoproteinei IIb/IIIa în cazul sindromului coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST (EARLY-ACS), 248 – 249

Studiu de tratament precoce al retinopatiei diabetice (ETDRS), 203
Principiul EAT CLEVER, 51 *t*
Beneficii economice, în prevenirea diabetului, 51
ECST. *vezi* Studiul european de chirurgie carotidiană (ECST)
Depuneri ectopice de grăsime, rezistență la insulină și, 16
Eficacitatea cilostazolului asupra complicațiilor ischemice după luting Stent medicament-El
Procesul EMERALD. *vezi* Eficacitate si eliminare miocardică îmbunătățită Trial Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) Emerging
Risk Factors Collaboration (ERFC), 76 – 77 Emory Angioplasty *versus* Surgery Trial (EAST), 230 *t* Empathy, express, interviu motivațional, 151 EMPHASIS-HF trial. *vezi* Eplerenone in Mild Patients Hospitaliz ție și
Studiu de supraviețuire în insuficiența cardiacă (EMPHASIS-HF) Boală renală în stadiu terminal, cu diabet zaharat, 370 – 371, 371
Endarterectomia versus angioplastie la pacienții cu simptome severe
Stenoza carotidiană (EVA-3S), 350
Reticulul endoplasmatic, 28
răspuns la stres, 296 *f*
Celulele endoteliale, semnalizarea receptorilor de insulină și, 107
Disfuncția endotelială
aderență și inflamație, 119 – 120
rolul speciilor reactive de oxigen în, 119 *f*
Lipaza endotelială (EL), expresia și activitatea, 112 – 113
Celulele progenitoare endoteliale (EPC), ateroscleroza diabetică si, 107
Endoteliu, funcție și disfuncție, în diabet, 116 – 120, Tehnologia 117 *t* , 118 *f*
cateterului endovascular, în hipertensiune arterială, 178
Bilant energetic, risc de boală coronariană în diabet, 140 – 143
Eficacitatea miocardică sporită și îndepărtarea prin aspirație a Eliberat
Procesul moloz (EMERALD), 272
Enoxaparină, 264 *t* , 268 *t*
ENPP1 , 11 *t*
Factori de mediu, în diabetul de tip 1, 31 – 33, 31 *t*
Studiu Epidemiologia Complicațiilor Diabetului (EDC), 128, 131 *t*
Studiul Epidemiologiei intervențiilor și complicațiilor diabetului (EDIC), 99, 127, 131 *t* , 346, 366
Epigenetica
fundamentele cauzale ale diabetului, 4 – 5
în diabetul de tip 1, 31
Eplerenona la pacientii usori Spitalizarea si studiul de supravietuire în inimă
Proces de eșec (EMPHASIS-HF), 285, 315 *t* , 319
Eptifibatidă, 264 *t* , 267, 268 *t*
Eritromicina, influență asupra metabolismului glucozei și diabet dezvoltare, zaharat d 65
ESPRIT. *vezi* Prevenirea AVC în Europa/Australasia în Reversibilă
Studiu de ischemie (ESPRIT)
Rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR), factor de risc pentru boli cardiovasculare, 133, 133 *f*
Estrogen, influență asupra metabolismului glucozei si dezvoltării diabetului, 65
Euro Heart Survey privind diabetul și inima, 73
Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD)
ESC și, 248
linii directoare pentru diabet, prediabet și boli cardiovasculare 196 ușurea – 197 ză,
Societatea Europeană de Ateroscleroză, linii directoare pentru managementul dislipidemiilor, 196
European/Australasia Prevenire AVC în Ischemie Reversibilă Trial (ESPRIT), 213
Studiu european de chirurgie carotidiană (ECST), 349
Forumul european de conducere în domeniul diabetului, prevenirea diabetului și, 44
Ghidurile Societății Europene de Cardiologie
aspirină și, 205 – 206
despre diabet, prediabet și boli cardiovasculare, 196 – 197
pentru managementul dislipidemiilor, 196
Studiul European de Prevenire a AVC (ESPS), combinație de aspirină și dipiridamol, 213
Evocare, interviu motivațional, 150
Examinarea rezultatelor cardiovasculare cu Alogliptin versus standard of Care (EXAMINĂ), 165, 167 *f* , 310
EXAMINĂ procesul. *vezi* Examinarea rezultatelor cardiovasculare wi cu Alogliptin
Studiul Versus Standard of Care (EXAMINĂ).
Exercita
efecte cardioprotectoare ale, 144, 145 *f*
boli cardiovasculare în diabetul de tip 1 și, 134
pentru claudicație în PAD, 336 – 337, 337 *t*
pentru insuficiență cardiacă cu diabet zaharat, 315 *t* , 323
intoleranță, neuropatie cardiovasculară autonomă și, 364 în prevenirea și tratamentul diabetului zaharat de tip 2, 143 – 144
frecventa, 147 – 148, 147 *t*
intensitate și durată, 146 – 147
programare și prescripție, 144 – 148
sesiune structurată, 148, 148 *b*
tip de, 144 – 148
Et model transteoretic al schimbării stilului de viață, 149, 150 *t* ,
15 de acțiune a, 189 *f*
Pr ulară nou identificată de legare la RAGE (EN-RAGE), 95 – 96
F
Factorul VII, 115 ltării diabetului, 63
els of, rate de curse și, 344 *t* ,
120
iabet zaharat de tip 2 și, 4
Studiul privind intervenția cu fenofibrat și scăderea evenimentelor în diabet (FIELD), 333 FPG), 1
diabet și, 115
Fibrinoliza, afectată, în diabet, 115 – 116, 116 *t*
tor, 1
Ein
Ein
Ein
19 –
Studiu
Fondaparinux, 264 *t* , 268 – 269, 268 *t*
de prevenire a diabetului (DPS), 5 – 6, 7, 45
ificație, a bolii arterelor periferice, 330 – 331, 331 *t*
nish Diabetes Risk Score (FINDRISC), 46
Factori de transcripție forkhead, 297 – 298, 298 *f*
Revascularizare rapidă în timpul instabilității arterei coronare
studiu (FRISC II), 243, 245 *f* , 272 – 273
Studiu inimii
diferențe de consecințe cardiovasculare, 369 – 370
diabet zaharat cu insuficiență cardiacă la femei, 286
diomiopatie, 290 – 291
Fr strategii de screening pentru prevenirea insuficienței cardiace, 304
Acizi grași liberi, în rezistența la insulină și diabetul de tip 2, 14 – 16
Procesul RCT LIBERTATE, 223, 224 *f*
masilia
Proces LIBERTATE. *vezi* Studiul Evaluarea viitoare a revascularizării la diabetica
pacienții cu diabet zaharat: managementul optim al bolii multivasale (FREEDOM)
vezi Fragmin și revascularizare rapidă în timpul instabilității de
Studiu privind boala coronariană (FRISC
Evaluarea ularizării la pacienții cu diabet zaharat:
Studiu privind managementul optim al bolii multivasale (FREEDOM), 230 *t* 232, 276, 276 *f* , 277 *f*
FTO , 11 *t*
Viitorul Revasc
G
liceraldehidă fosfat dehidrogenază (GAPDH)
Evaluarea capacității de răspuns cu un test VerifyNow P2Y12-Impact activat 27
ei efecte glicemice la diabetul zaharat: carvedilol-
Comparație rolul în interacțiunile studiului
Ge hipertensivilor (GEMINI), în diabetul zaharat de tip 2, 4
Ge – 5 diabet zaharat, 4 – 5
Pr
Ge netici, în diabetul de tip 1, 29 – 31
GI pentru tratamentul claudicației,
Ginkgo biloba , f 336
vezi studiul Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Miocardico-Heart Failure (GISSI-HF)
GIST-Marea Britanie. *vezi* Trialul Glucoze Insulină în AVC
GI
Studiu Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE), 245, 271, rezistență și, 20
peptida 1 (GLP-1), 325
efect asupra activității autonome, 361 – 362
Glucoză
cu boală coronariană, relație epidemiologică de, 155 – 157
homeostazie, 191

in rezistenta la insulina
toxicitate, 20
transport, 14
coborarea de
și prevenirea insuficienței cardiace, 309 – 311
intensitatea, pentru tratamentul diabetului zaharat cu insuficiență cardiacă, 326
gestionarea, efectul asupra bolii coronariene (CHD) cu diabet, 155 – 170
implicații pentru clinică practice, 168–169
și mortalitatea în sindromul coronarian acut 253
schimbări dinamice în, 252–253, 252f
relația dintre, ent
managementul perioperator
in intensive care unit, 235b
bypass coronarian în diabet și, 228 – 238
în perioada intraoperatorie, 235 b în perioada prevalence of elevated, preoperatorie, 235 b
în sindromul coronarian acut, 251 – 252 12
răspuns, parametri asociați cu un normal, 58 b
Tehnica glucoze-clamp, controlul glucozei
în sindromul coronarian acut
studii clinice de, 253 – 258, 255 t
for prevention of stroke in diabetes, 346
modele curente, 259 f
Glucose-insulin-potassium în bolile cardiovasculare în diabetul de tip 1, 129 – clinical trials of, 25 130
Trial de insulina cu glucoză în accident vascular cerebral (GIST-UK), 353 – 354, 354 f
(GIK) terapie, în sindromul coronarian acut, 7 t
Agenți de scădere a glicemiei, 166 t
Studii de scădere a glicemiei, 157 – 159, 160 f
dovezi pentru anumite medicamente și clase de medicamente, 161 – 167
în prediabet și diabet precoce, 159 – 161
Metabolismul glucozei
afectată, prevalența, la pacienții cu ateroscleroză manifestă, 73 – 74
mecanisme prin care statinele pot afecta, 62 b
tratamentul farmacologic care influențează, 63 – 66
cardiovasculare, 58 – 63, 58 b , 59 f
Toleranță la glucoză, anormală, boli cardiovasculare și metabolice sindrom și, 39 – 40
Inhibitori de glucozidază, 166 and, 309 f t
Glucotoxicitate și hiperglicemie, 292 – 293
Decarboxilaza acidului glutamic (GAD), în diabetul de tip 1, 27
Prevenirea insuficienței cardiace cu hemoglobină glicată pentru accidentul vascular cerebral ischemic, 344
impact on heart failure, 309
Glicație, în ateroscleroza diabetică, 103 – 105
Controlul glicemic
după terapie intensivă, 236 – 237, 237 b
în hiperglicemia post AVC, 354 – 355, 354 f
rolul asupra neuropatiei autonome cardiovasculare, 366 – 367
Efecte glicemice în diabetul zaharat: comparație carvedilol-metoprolol în Studiul hipertensivilor (GEMINI) și dezvoltarea diabetului zaharat, 60
Indicele glicemic, 142
Glycosylated hemoglobin 142
Sarcina glicemică, 142
Gliceraldehidă fosfat dehidrogenază (GAPDH), 292 – 293
Glicohemoglobină, analiza multivariabilă a, 90
Inhibitori de glicoproteina IIb/IIIa, 267 – 268
Graft patency, after CABG, Glioxalaza 1 (Glo1), 95 – 96, 104, 104 f
Inhibitori GPIIb-IIIa, 224 – 225
Agoniști ai receptorului cuplat cu proteina G 40 (GPR40), 165 – 167
Gruppo Italiano per lo Stu studiul GRACE. vezi studiul Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). 229
Procesul GRAVITAS. consultați Evaluarea capacității de răspuns cu un studiu VerifyNow P2Y12 Assay Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS)
Intervenții pe bază de grup, în prevenirea diabetului, 50
dio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico-
Studiu privind insuficiența cardiacă (GISSI-HF), acizi grași polinesaturați omega-3 și, 315 t , 320
Distribuția grăsimii gineoide, 14

H
Armonizarea rezultatelor cu revascularizare și stenturi în situații acute Studiul infarctului miocardic (HORIZONS-AMI), 224 – 225, 272
Rapoartele de risc (HR), pentru rezultatele vasculare la persoanele cu diabet zaharat versus fără diabet la momentul inițial, 77 f
Heart and HDL-Studiul de tratament al aterosclerozei (HATS) și dezvoltarea
Heart and diabetului zaharat, 62
Studiu Sănătate, îmbătrânire și compoziție corporală (Sănătate ABC), strategii de screening pentru prevenirea insuficienței cardiace, 304, 305 f
Modelul de schimbare a comportamentului legat de sănătate, 148 – 149
Studiu de înlocuire a estrogenului/progestinului (HERS), 65, 281
Studiul sufletului, 281
devices and surgery for, 321–323
Evaluarea
finală a insuficienței cardiace a studiului cu losartanul antagonist al angiotensinei II (HEAAL), în inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și, 313 – 314
Insuficiență cardiacă (IC), 290
prevalența ajustată în funcție de vârstă a, 284 f
agenți antihiperglicemici și risc de, 309 – 311
diabet zaharat și
rezultate adverse în, 285 – 288
prevalența, 283 – 284, 285 f , 314 t
pharma tratarea, 313 – 323
etiologia, 287
prescripție de exercițiu pentru, 323
prevent ion of
challenges in, 311
gluco se lowering and, 309–311
internare, 285, 286 f
identificarea precursorilor simptomatic, 302 – 304
incidența, 282 f , 282 t , 283 f , 283 t
with biomarkers, 305–306
mortalitate
with de, 286, 286 f , 287 f , 287 t
stage A, terapie biologică pentru, 313 – 321
stage B, prevenirea post-infarctului miocardic, 307 – 308, 307 f
cu fracție de ejecție conservată (HFpEF), 302
cu fracția de ejecție a ventriculului stâng conservată, 288, 288 f
Heart Out la pacientii cu diabet zaharat, 302 – 312
Heart Prot strategii în, 302
modificarea riscului pentru, 306 – 311
screening pentru, 304 – 306
cu factori de risc clinici, 304
maging, 306 303
303 – 304, 304 b
Hemorrha ge
simptomatică, cu fracție de ejecție redusă, studii controlate randomizate în, 315 t
Studiu de evaluare a prevenției tcomes (HOPE), 58, 58 t , 335
HERS. see Studiul de tecție 2-Tratamentul HDL pentru reducerea incidenței
Hexosami Studiul evenimentelor vasculare (HPS2-THRIVE), 62, 193
HHEX, 11t Forțe hemodinamice, 120
HI-5 trial. Hemoglobina A1c (HbA1c), 129 – 130, 131 f , 344 boli cardiovasculare și, 155 – 156, 157 f ateroscleroză diabetică și, 87 risc de accident vascular cerebral, 343 – 344, 344 f
High-dose în ateroscleroza aortică cu și fără diabet, 95 f diabet zaharat tip 2 și, 93
High-mobi – 95, 94 f , 95 f
Heptokine, 17 – 18, 17 t
Studiu de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS) și calea de
HNF18, 1 1t
biosinteză (HBP), 102
vezi Hiperglicemie: perfuzie intensivă de insulină în infarct (HI-5)
Hp gene, proces
HPS2-THRI Colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C), țintirea medicamentelor, 191 – 192
terapia cu blocante ale canalelor de calciu, 61
caseta de grup 1 (HMGB1), RAGE și, 104
Histone acetiltransferaze (HAT), 106
Histone deacetilaze (HDAC), 106
Gene HLA, 29 – 30, 29 t
Evaluarea modelului homeostatic (HOMA), rezistența la insulină și studiul 12

HORIZONS-AMI. vezi Studiul Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarct (HORIZONS-AMI)
și diabet zaharat, 93 – 95
Studiu IVE. vezi Studiul privind protecția inimii 2-Tratamentul HDL la Reducere a incidenței evenimentelor vasculare (HPS2-THRIVE).
Aldoza reductază umană (hAR), rol în ateroscleroză, 100
Virusul imunodeficienței umane, tratament, diabet de tip 2 și, 65
Hidralazina, pentru insuficiența cardiacă cu tratament pentru diabet, 320
Hidralazină și izosorbid dinitrat (H-ISDN), 315 t
Inhibitori ai 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) reductazei, 189 – 191

Hiperglicemie, 87 – 88, 251 – 261
-leziuni vasculare induse, mecanisme ale, 89 f
în timpul sindromului coronarian acut, 251
placă aterosclerotică cu, 88
efecte dăunătoare asupra miocardului diabetic și inversarea acestuia cu insulină, 233 – 237
dislipidemie diabetică și, 113
și glucotoxicitate, 292 – 293
crește morbiditatea și mortalitatea, în bypass-ul coronarian, 233
în perioada perioperatorie, managementul, 235 – 236
promovarea aterogenezei, 96 f
rolul, în consecințele cardiovasculare în diabet, 99 – 106
Hyperglycemia: In ypergli cemie: studiu intensiv cu insulină în perfuzie în infarct
Hyperinsulinemia (HI-5), 254, 255 t

în ateroscleroză, 107 – 108
neuropatie autonomă cardiovasculară și, 361 – 362 rezistență la insulină și metabolismul substrat alterat, 293
erkalemia, mineralocorticoid receptor antagonists and, 320
amploarea și complexitatea problemei, 107
Hiperkaliemie, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și, 320
Hiperlipidemie
și diabet, efect asupra infiltrației macrofagelor și mărimii miezului necrotic, 93 f
și lipotoxicitate, 293
Hipertensiune arterială
neuropatie autonomă cardiovasculară și, 363
în bolile cardiovasculare în diabetul de tip 1, 130 – 131, 132 f
diabet și, 40
efectul tratamentului de scădere a tensiunii arteriale în TA sistolică și diastolică la pacienții cu, 177 f

ypertriglyceridemia, of diabetes, 111–112
în boala arterială periferică, 333 – 334
în strategiile de modificare a riscului de insuficiență cardiacă, 308
în cursă, 347, 347 f
Hipertrigliceridemie, a diabetului zaharat, 111 – 112
Hipoglicemie
cu sindrom coronarian acut, importanță prognostică a, 258 – 259
beta-blocante și, 319
modificări cardiovasculare în timpul, 366 – 367, 367 f
cu evenimente cardiovasculare, 158 – 159, 167 – 168, 168 f
rol asupra deficiențelor cognitive și a demenței, 357 – 358, 358 t
și accident vascular cerebral, 351

Procesul ICTUS. vezi Tratament invaziv versus conservator în Unstable Studiu sindroame coronariene (ICTUS).
IDF. vezi Federația Internațională de Diabet (IDF)
IGF2BP2 , 11 t
Im ILUMINARE încercare. vezi Investigarea managementului nivelului de lipide pentru a
Înțelegeți impactul său în evenimentele aterosclerotice (ILLUMINAT)
proiectul IMAGE (dezvoltarea și implementarea unui ghid european) și Standarde de formare pentru prevenirea diabetului), 50
mediază îmbunătățirea metabolică miocardică în timpul evaluării și tratamentului inițial în asistența de urgență (IMEDIAT), 257, 257 t
Proces IMMEDIAT. a se vedea studiul Îmbunătățirea metabolică miocardică imediată în timpul evaluării și tratamentului inițial în îngrijirea de urgență (IMEDIAT)
Contractilitate afectată, lipotoxicitate cardiacă și, 293
Scăderea glicemiei a jeun, risc de accident vascular cerebral, 343 – 344, 344 t
Toleranță alterată la glucoză (IGT), 45
risc de accident vascular cerebral, 343 – 344
Defibrilatoare cardioverter implantabile (ICD), 315 t , 321
Studiul IMPROVE-IT, ezetimib și, 191
Stimularea, în calitatea îngrijirii pentru diabetul zaharat, 381 – 382
Incretin, 123
modulatoare, 166 t , 325
și diabet de tip 2, 20
Terapii pe bază de incretină, 165
„ Efectul Incretin ” , 20
Factori infectiosi, in diabetul de tip 1, 32 – 33, 33 f
Inflamație
în ateroscleroza aortică cu și fără diabet, 95 f
în ateroscleroza cu diabet zaharat, 120 – 124
factor de risc pentru boli cardiovasculare, 134
în arterele coronare diabetice, 92 f
în plăcile coronariene diabetice, 94 f
ca țintă terapeutică în ateroscleroza diabetică, 122 – 124
Infiltrat inflamator, diabetici vs. nondiabetici, 92 f
for diab Celule imune înnăscute, 28 t
for diab Răspunsul sistemului imunitar înnăscut, 28 – 29
Ins1 , 25

Ins2 , 25
Insulină, 12, 57, 164 – 165, 166 t
pentru sindromul coronarian acut, 259 f
demență legată de etes, 357 etes cu insuficiență cardiacă, 324 – 325
efect asupra activității autonome, 361 – 362
and risk gena, 30
secretio inversarea hiperglicemiei cu, efecte dăunătoare asupra miocardului diabetic, 233 – 237, 236 f
infuzii

in type diabetes, 26
în grefa de bypass coronarian diabetic, efecte favorabile ale, 233 – 234 tranziție la terapia cu insulină subcutanată, 236 f
de insuficienta cardiaca, 310 – 311 n de
dependent de glucoză, 19
pulsatilitate, 19
rol în diabetul zaharat de tip 2, 19
Transportor de glucoză dependent de insulină GLUT-4, 14, 15 f
Factorul de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1), 293
Receptorul de insulină

Insulin res istance, 4, 10–23

cardiac lipotoxicity, 293

cellular mechanisms of, 12–13

glucose transport in, 14
în rezistența la insulină, 13 – 14
metabol substraturi, 13 – 14
semnalizare
celule endoteliale și, 107
macrofage și, 108
stroke ri isk, 343–345 celule musculare netede vasculare și, 108
tissue-a Efecte mediate de receptorii de insulină, 12 f
type A,
Insulin signaling
in insul n resistance, 12–13, 13f
în ateroscleroză, 107 – 108
factor de risc pentru boli cardiovasculare, 134
prevenirea diabetului și, 46
hiperinsulinemie și alterarea metabolismului substratului, 293
Interferon configurație de risc ic, 344
relațiile dintre disfuncția autonomă cardiacă, obezitate și, 362 f
rolul afectarii vagosimpatice în, 361
amploarea și complexitatea problemei, 107

a doua contribuție specifică organului la, 16 – 18 13 – 14
metabol modulatoare de, 295
Proteina 2 asociată insulinomului (IA-2), în diabetul de tip 1, 27
Insulita, 27
systolic blood pressure, 171
Glucoterapie intensivă, 158 – 159
indus cu gena helicazei C domeniul 1 (IFIH1), 30 – 31
Studiu INTERHEART, 239
Gena subunității alfa a receptorului interleukinei 2 (IL2RA), 31
Intracoron Claudicație intermitentă, 329
Artera mamară internă (IMA), permeabilitatea grefei CABG, 229
Federația Internațională de Diabet (IDF), 239
sindromul ic conform, 38 t
Studiul internațional Verapamil SR Trandolapril (INVEST) și dezvoltarea diabetului zaharat, 61
Sistemul public de sănătate intersectorial, 383 f
Studiu caz-control INTERSTROKE, 342 – 343
Plasarea pompei cu balon intra-aortic (IABP), 228
intracelulară a Ca^{2+}, anomalii în, 293 – 294
aterotromboza ariei, 262
Depuneri de grăsime intramiocelulară, 16
Ecografia intravasculară (IVUS), pentru ateroscleroză, 75 f
Tratamentul invaziv versus conservator în sindroamele coronariene instabile Procesul (ICTUS), 272 – 273

INVESTI. vezi Studiul Internațional Verapamil SR Trandolapril (INVEST)
Investigarea managementului nivelului lipidelor pentru a înțelege impactul acestuia în
Studiul evenimentelor aterosclerotice (ILLUMINAT) și dezvoltarea diabetului zaharat, 63
OIM. vezi Institutul de Medicină din SUA (IOM)
Depunerea de fier, în plăcile coronariene diabetice, 94 f
Proteina legată de subunitatea catalitică a glucoză-6-fosfatază specifică insulei (IGRP), în diabetul de tip 1, 27
Studiu longitudinal italian asupra îmbătrânirii, 77 – 79
Ivabradină, 320

Japonia Eicosape Studiu de intervenție asupra lipidelor acidului ntaenoic
Studiul japonez de (JELIS), 195
Studiul japonez de intervenție primară a aterosclerozei cu aspirină pentru diabet (JPAD), 204
JAZF1 , 11 *t*
JELIS. *vezi* Studiul de intervenție al lipidelor acidului eicosapentaenoic din Japonia (JELIS)
Studiu JPAD. *vezi* Prevenirea primară japoneză a aterosclerozei cu aspirină pentru studiu de diabet (JPAD).
Procesul JUPITER. *vezi* Justificarea utilizării statinelor în prevenire: un studiu de intervenție care evaluează rosuvastatina (JUPITER)
Justificarea utilizării statinelor în prevenire: un studiu de intervenție Evaluarea Rosuvastatin (JUPITER), 123

K

KCNJ11 , 11 *t*
KCNQ1 , 11 *t*
Studii cheie cu pacienți cu diabet în, 189, 190 *t*
statine, Boală factor de risc pentru boli cardiovasculare,
renală, 133
Studiu KIHD. *vezi* Studiul Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor (KIHD)
Studiul Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor (KIHD), 77 – 79, 78 *f*

Programul LANCELOT. *vezi* Lecții din antagonizarea efectelor celulare ale Tromb n (LANCELOT) program
Masa corporala slaba, 140
Disfuncție ventriculară stângă, neuropatie autonomă cardiovasculară și, 363
Ventricularul fracția de ejecție (LVEF), conservată
stâng
insuficienta cardiaca cu, 288,
288 efectul în diabet, 106
moștenirii ” ,
Lecții din antagonizarea efectelor celulare ale trombinei (LANCELOT) program faza II, 214
Cascada de aderență a leucocitelor, 117 – 118
Stil de viață
schimba
evaluarea, 149 – 150
intervenții psihosociale de sprijin, 148 – 152
pregătire pentru, 148 – 150, 150 *t* , 152 *t*
etapele tmodel ansteoretic, 149, 149 *f*
interventii
efect asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet zaharat, 139 – 154 eficacitate asupra nivelurilor tensiunii arteriale și riscului de boală coronariană în
diabet zaharat tip 2, 171 – 172
diabet de tip 2 s mellitus și, 5 – 6, 5 *f*
activitate fizică, tratamentul diabetului de tip 2, 146
Procesul LIMB. *vezi* studiul Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB).
Studiul Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB), 336
Terapie hipolipemiantă
ghiduri de practică clinică pentru, 196 – 199
după numărul de pacienți diabetici la includere, studii de, 184 *t*
politica, 197
Studii de scădere a lipidelor, rate ale rezultatelor primare, lipide aterogene de bază, si apo B de la, 187 *t*
Managementul lipidelor, efect asupra riscului de boală coronariană la pacienții cu diabet 181 –
clasificarea rezultatelor, 185 *t* 202
reconcilierea discordantei în liniile directoare ale, 197
strategii, 188 – 196
probe pe, 182 *t*
nevoi clinice nesatisfăcute și direcții viitoare în, 197 – 199
Modificatoare de medicamente, locuri de acțiune
Lipide, în accident vascular cerebral, 347 *vezi* Tratament
Lipoprotein lipază (LPL), 112
Lipotoxicitate, 118
hiperlipidemie și, 293
în rezistența la insulină, 20 – 21
Lisinopril
efect asupra mortalității și asupra obiectivelor secundare la diabetici și nondiabetici
pacienți *vs* cu IM acut, 308 *f* tratamentul
placebo, IM acut, 307 *f*
Ficat, în insulină rezistență, 17 – 18, 18 *f*
Studiu Look AHEAD (Acțiune pentru Sănătate în Diabet), 141, 171 – 172
Losartan, pentru tensiunea, 308
hyp Losartan ținte pentru reducerea finală a hipertensiunii arteriale
Interve aleatoriu studiu (LIFE)
Studiul LIFE (Intervenția cu Losartan pentru reducerea punctului final al hipertensiunii arteriale), 308, 308 *f* , 335
Pierderea ce, în diabetul de tip 1, 25 – 26
Țări cu venituri mici și medii (LMIC), numărul de persoane cu tip 2 diabet zaharat în, 3
Colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C)
caracteristicile inițiale ale studiilor și substudiilor cu diabet zaharat clasificate după, 186 *t*
ținta ng, 188 – 191, 188 *f* , 189
Lipoproteine cu densitate joasă (LDL), dislipidemie diabetică și, 113
Heparine cu greutate moleculară mică (HBPM), 268
Ludwigshafen Studiu privind riscul și sănătatea cardiovasculară (LURIC),
studiu LURIC. *vezi* 73, 84 Studiul Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC).
limfocite, inflamație și, 122

Zona plăcii macrofage, în diabet, 90 – 91
Macrofage, X 28, 28 *t*
infiltrație, efectul hiperlipidemiei și diabetului asupra, 93 *f*
inflamație și, 121 – 122
semnalizarea receptorilor de insulină și, 108
MADIT-II. *vezi* Proba II de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT-II)
Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), pentru ateroscleroză, 75 *f*
Etapa de întreținere, model transteoretic al schimbării stilului de viață, 149, 150 *t* , 152 *t*
Malmo € Studiu de fezabilitate, 45
Ținta rapamicinei la mamifere (mTOR), 298
Diete de înlocuire a mesei, 141
Terapie nutrițională medicală (MNT), 141
Dieta în stil mediteraneană, 5
MERIT-HF. *vezi* Studiu de intervenție randomizat cu metoprolol CR/XL în Insuficiență cardiacă congestivă (MERIT-HF)
Studiul MESA. *vezi* Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA)
Imp. metabolic rinting, diabet zaharat de tip 2 și, 4
Memoria metabolică, 106
Configurații de risc metabolic, risc de accident vascular cerebral în, 344 – 345
Sindromul metabolic (MetS), 10 – 12, 37 – 43
și boli cardiovasculare, 37 – 38
sol comun pentru, 40 – 41
markeri intermediari de, 38 – 39
la pacienții cu toleranță anormală la glucoză, 39 – 40
în populație, 37 – 38
manifestările clinice ale aterosclerozei în, 76 – 82
riscul de boală coronariană a pacienților cu, 77 – 79, 78 *f* , 79 *f*
definiții ale, 38 *t*
boli și factori de risc emergenti legați de, 42 *b*
ca ghid pentru tratamentul centrat pe pacient, 41 – 42
configurația riscului metabolic, 344 – 345
prevalență de, boli cardiovasculare de, 40 *t* , 41 *f*
patogeneza, 41 *f*
reclamațiilor de, 39 *t*
f bolnavi de diabet, 40 *t*
risc de în tipul 2' accident
vascular cerebral, 343 –
345 Metformin pentru diabet, 6
pentru demența legată de diabet, 357
ca agent de scădere a glicemiei, 162 – 163
influență asupra metabolismului glucozei și dezvoltării diabetului, 64
tratamentul f diabet zaharat cu insuficiență cardiacă,
pentru tipul 2 323 – 324 iabet zaharat, 53
di
Metotrexat, 123 – 124
metilglioxal (MG) dicarbonil, 104, 104 *f*
Studiu de intervenție randomizat cu metoprolol CR/XL în inima congestivă Eșec(MERIT-HF), beta-blocante și, 315 *t* , 318
MicroARN
diabetic ath rosclerază și, 105 – 106
cardiomiopatie diabetică și, 298 – 299
Terapii minte-corp, bazate pe dovezi, 152
Antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA), 315 *t* , 319 – 320, 320
Minorități, raci comorbidități iale și etnice, diabet zaharat în, 369 – 372
miR-223, 299
Mitocondrii, 28
Disfuncție mitocondrială, cardiomiopatie diabetică și, 294
Demență mixtă, 355
Fiziologia moleculară, în prevenirea diabetului zaharat de tip 2, 53
Moleculă diafană-1 (mDia1), 105, 105 *f* , 106 *f*
Monocite, inflamație, 121 – 122
Interviu motivațional, 150 – 152, 152 *t*
schimba în, 152
principiile, 151

Interviu motivațional *(Continuare)*
abilități și strategii ale, 151 – 152
spiritul, 150 – 151
MTNR1B , 11 *t*
Studiu multietnic al aterosclerozei (MESA), 74, 281
Trial II de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT-II), defibrilatoare cardioverter implantabile și, 321
Mușchi, în rezistența la insulină, 16
infarctul miocardic (IM)
acută, normalizarea glicemiei și supraviețuirea în timpul spitalizării pentru, 253 *f*
în diabet, 243 *f*
HbA1c și, 156, 158 *f*
Denivelarea ST *vezi* infarct miocardic cu supradenivelarea ST
în diabetul zaharat tip 2, 171 factori de risc vascular pe, 343 *t*
Miocard, diabetic, dăunător
effects of hyperglycemia in, 233–237

N

Naftidrofuril, 336
NASCET. *vezi* Studiul nord-american de endarterectomie carotidiană simptomatică (NASCET)
Nateglinidă și valsartan în rezultatele toleranței afectate la glucoză Studiu de cercetare (NAVIGATOR), 161
Programul Național de Educație pentru Colesterol- Panelul III de Tratament pentru Adulți (NCEP-
ATP-III), sindrom metabolic și, 39 *t*
Ancheta națională de examinare a sănătății și nutriției (NHANES), 128, 304, 305 *f*
Studiu de urmărire epidemiologică, 281
prevalența PAD, 329, 330 *f*
National Health Interview Survey (NHIS), 369, 370 *f*
Programul National Health Check, in prevenirea diabetului zaharat, 54 – 55
Disparități naționale în domeniul sănătății, raport privind disparitățile în accesul la îngrijire, 372
Peptide natriuretice, insuficiență cardiacă și, 305
Celule ucigase naturale, 28 *t* , 29
Proba NAVIGATOR. *vezi* Nateglinidă și Valsartan în Glucoză afectată Studiul Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR).
NCEP-ATP-III. *vezi* Programul Național de Educație pentru Colesterol-Tratament pentru adulți
Panelul III (NCEP-ATP-III)
Nebivolol, 60 – 61
Zona centrală necrotică, dimensiunea, efectul hiperlipidemiei și diabetului asupra, 93 *f*
sclerosis with and without diabetes, 95*f*
Neovascularizare, în atero-aorta Diabetul nou debut, 191
NHANES. *vezi* Sondajul National de Sanatate si Nutritie (NHANES)
NHIS. *vezi* Sondajul național de interviu de sănătate (NHIS)
NHLBI. *vezi* National Institutes of Health din SUA National Heart, Lung, and Institutul de sânge (NHLBI)
Niacin, 62, 192 – 193
rezultatele studiilor clinice, 193
mecanismele de acțiune ale, 192 *f*
Fluorescență NIR, pentru ateroscleroză, 75 *f*
NIRS, pentru ateroscleroză, 75 *f*
Nitrați, pentru insuficiența cardiacă cu tratament pentru diabet, 320
Gene non-HLA, 30 – 31, 30 *t*
Sindrom coronarian acut fără supradenivelare ST
beneficiile strategiei primare invazive în, 272 – 273, 273 *f* , 274 *f*
strategie de revascularizare pentru, 275 – 276
momentul intervenției în, 273 – 275
algoritmul sugerat de, 275 *f*
boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), rezistența la insulină și
Steatohepatoză nonalcoolică (NASH), rezistență la insulină și, 17
boli netransmisibile (BNT), 3
Acizi grași nesterificați (NEFA), 87 – 88
Excluderea duodenală nechirurgicală, 67
Beta-blocante nevasodilatatoare, 60
Normoglicemia în Terapia Intensivă Evaluarea Supraviețuirii utilizând glucoză Studiul privind reglementarea algoritmului (NICE-SUGAR), 258
Studiu nord-american de endarterectomie carotidiană simptomatică (NASCET), 349
NOTCH2 , 11 *t*
Nox, ateroscleroză și, 103

O

Obezitatea
în neuropatia autonomă cardiovasculară, 361
relațiile dintre rezistența ■ cardiacă și, 362 *f*
autonomic dysfunction, insulin
factor de risc pentru boli cardiovasculare, 134
stare rezistentă la insulină a, 40
în boala arterelor periferice, 334
în cursă, 345
și diabet zaharat de tip 2, 5 – 6, 14 – 16, 48
Acizi grași Omega-3, 194 – 195
în diabetul de tip 1, 32
Acizi grași polinesaturați Omega-3, pentru insuficiența cardiacă cu tratamentul diabetului, 315 *t* , 320 – 321
În curs de desfășurare Telmisartan în monoterapie și în combinație cu Ramipril Global
Încercarea finală (ONTARGET), 175
ONTARGET. *vezi* Telmisartan în curs de desfășurare în monoterapie și în combinație cu
Trial global cu Ramipril endpoint (ONTARGET)
Tomografia cu coerență optică (OCT), pentru ateroscleroză, 75 *f*
Proba OPTIMAAL. *vezi* Terapia optimă în infarctul miocardic cu Studiu cu antagonist al angiotensinei II Losartan (OPTIMAAL).
Terapia optimă în infarctul miocardic cu antagonistul angiotensinei II Studiul Losartan (OPTIMAAL), blocanții receptorilor de angiotensină și, 317
Studiul de optimizare a terapiei antiplachetare în diabetul zaharat (OPTIMUS), 224
Procesul OPTIMUS. *vezi* studiul Optimizarea terapiei antiplachetare în diabetul zaharat (OPTIMUS)
Anticoagularea orală, în fibrilația atrială cu diabet, 348 – 349
Test de toleranță la glucoză orală (OGTT), 12, 19 *t* , 247 – 248
Organizația de evaluare a strategiilor pentru sindroamele ischemice (OASIS) tri 79 – 80, 80 *f* , 256 – 257
Organokine, 16, 16 *t*
Proba ORIGIN. *vezi* Reducerea rezultatului cu intervenția inițială cu Glargine (ORIGIN).
Hipotensiunea ortostatică (OH), managementul, 367
Reducerea rezultatului cu intervenția inițială cu Glargine (ORIGIN), 195, 310, 324 – 325
de tip 2 și, 5-6
Stresul oxidativ
ateroscleroza în diabet și, 102 – 103
surse de, în diabet, 102 – 103
cardiomiopatie diabetică și, 294

P

PAI-1, fibrinoliza afectată în diabet, 115 – 116, 116 *t*
Plată pentru performanță (P4P), în calitatea îngrijirii pentru diabet zaharat, 381 – 382
Studiul clinic PEACE, 281
Pedometre, 146
Pentoxifilină, pentru claudicație, 336, 336 *f*
Procentul de suprafață necrotică a miezului, 90
Intervenție coronariană percutanată (PCI), 219 – 224
chirurgie bypass *versus* , 221 – 224, 223 *t* , 224 *f*
bypass coronarian *versus* , 231
în diabet, 217 – 227, 218 *f*
considerații metodologice legate de, 217 – 218
cu stenturi cu eluție medicamentoasă, 278, 279 *f*
strategii viitoare de îmbunătățire, 225
istoria de, 219 *t*
aspecte procedurale ale, 276 – 278
Angioplastie transluminală percutanată și stentare (PTAS), 350 – 351
Boala arterială periferică (PAD), în diabetul zaharat, 84, 329 – 340
abordare a tratamentului, 338, 338 *f*
scheme de clasificare clinică pentru, 331 *t*
prezentarea clinică, diagnosticul și istoria naturală a, 330 – 332
epidemiologia și prognosticul, 329 – 330
scăderea morbidității și mortalității cardiovasculare, 332 – 336
prevalență și vârstă, 330 *f*
revascularizare pentru, 337 – 338
identificarea factorilor de risc, modificarea stilului de viață și farmacoterapie, 332 – 337
algoritm de tratament pentru, 338 *f*
Receptorii activați de proliferarea peroxizomilor (PPAR), în ateroscleroza diabetică, 122 – 123
Peroxinitrit, disfuncție endotelială în diabet, 118
PET, pentru ateroscleroză, 75 *f*
Fenformină, 323
Activitate fizică *Vezi și* Exercițiu
boli cardiovasculare în diabetul de tip 1, 134
care,
210,
ial,
161,

în prevenirea diabetului zaharat, 47 – 48, 48 *t*
în prevenirea și tratamentul diabetului zaharat de tip 2, 143 – 144 Interfața medic-pacient, importanță în atingerea calității înalte 380 – 381
Picotamidă, 214
Pim-1 (loc de integrare proviral pentru virusul leucemiei murine Moloney 1), 299

Pioglitazonă, 63 – 64
Studiul Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications, 364
Proteine PKB/AKT, în rezistența la insulină, 13 – 14
Studii controlate cu placebo
versus regimuri de scădere a tensiunii arteriale, O) trial, 243–245, 246*f*, 246*t*, 174 *f*
eficacitatea globală asupra bolii coronariene în diabetul zaharat de tip 2, 172 – 174
Inhibarea trombocitară și rezultatele pacientului (PLAT 247 *f*
Trombocitele
activarea, 263 *f*
agregare a, 262, 263 *f*
pe dubla terapie antiplachetare, 208 *f*
inhibarea, 262 – 268 203
în cursă, 347
liganzi multipli de, 204 *f*
rol în aterogeneză și aterotromboză,
Procesul PLATON. *a se vedea* studiul Studiu privind inhibarea trombocitelor și rezultatele pacientului (PLATO).
Sindromul plurimetabolic, 37
Procesul Pol-GIK. *vezi* studiul Polonia Glucoză-Insulină-Potasiu (Pol-GIK).
Studiu Polonia Glucoză-Insulină-Potasiu (Pol-GIK), 257, 257 *t*
Sindromul ovarului polichistic, 64
Calea poliolilor, 100 – 102, 101 *f*
Riscul atribuibil populației (PAR), în accident vascular cerebral și infarct miocardic, 343 *t*
„ Protocolul Portland ” , infuzie de insulină, 233 – 234
Sindrom coronarian post-acut, 313 – 328
Hiperglicemie post-accident vascular cerebral (PSH), 351 – 355
cauze ale, 351 – 352
epidemiologia și definiția, 351
ca predictor global de rezultat negativ, 352, 353 *f*
tratament pentru scăderea glicemiei, 353 – 355
controlul glicemic în
fezabilitatea, 353 – 354
rezultat în, 354 – 355
neurotoxicitate în, 352
modele de progresie a, 351 *t*
PPARG , 11 *t*
Prasugrel, 210 – 212, 224, 264 *t* , 266, 267 *t*
față de clopidogrel, 211 *f* ction Therapy-Thrombolysis
Prasugrel în comparație cu Clopidogrel pentru inhibarea activării trombocitelor și a agregării-tromboliza în infarctul miocardic 44 (PRINCIPIU-TIMI 44) proces, 211
Pravastatin, 62 de ani
Pravastatin sau Atorvastatin Evaluare și Infe în studiul infarct miocardic 22 (PROVEIT-TIMI22), 123 76–82
Pre-diabet, identificare, screening și prevenire în 76–77
grupurile cu risc ridicat, 375 – 376
Etapa de precontemplare, modelul transteoretic al schimbării stilului de viață, 149, 150 *t* , 152 *t*
Prediabet, 1, 343 – 344
manifestări clinice ale aterosclerozei în, riscul de boală coronariană a pacienților cu, criterii de diagnostic pentru, 2 *t*
Prevention of Events with Angiotensin Conv Studiu ing Enzyme Inhibition PREDICT, 74 betes, 58, 58*t*
Înlocuitori de masă preambalați, 141
Etapa de pregătire, model transteoretic al schimbării stilului de viață, 149, 150 *t* , 152 *t* Prevalență
de diabet la pacienții cu insuficiență cardiacă, 284 – 285
de insuficiență cardiacă și disfuncție cardiacă la persoanele cu diabet zaharat, 283 – 284
Studiul evenimentelor cu Angiotensin Converti 203
(PEACE) și dezvoltarea dia
Studiul de prevenire a progresiei bolilor arteriale și a diabetului (POPADAD), in 204, 335
Prevenirea cu Ticagrelor a evenimentelor Trial in Microvascular
trombotice secundare la pacientii cu risc ridicat cu sindrom coronarian acut anterior-tromboliza in infarct miocardic (PEGASUS-TIMI) 54 studiu, 212 – 213
Studiul Angioplastia primară în infarctul miocardic (PAMI-2), 275
Proiectul de prevenire primară (PPP), aspirina și
PRINCIPIUL-TIMI 44 proces. *vezi* Prasugrel în comparație cu Clopidogrel pentru Studiul privind inhibarea activării trombocitelor și agregarea-tromboliza infarctului miocardic 44 (PRINCIPIU-TIMI 44)
PROACTIVE (clinic prospectiv de pioglitazonă Promiscuous gene pression, 25
Evenimente), 122 – 123
Prostaglandin H s ase 2 (PGH2), 262, 264*f*
Proinsulina, 26
Raportul proinsulină-insulină, 19 – 20
Prelungirea tratamentului antiplachetar dublu după studiul studiului privind hiperplazia intimă indusă de stent (PRODIGY), 209 – 210
Prothrombotic state, i Studiu prospectiv privind Pioglitazone Clinical Trial in
PROVET-TIMI22 trial. Macrovascular Events (PROACTIVE), 164, 164 *f*
Infection Ther Studiu clinic prospectiv cu pioglitazonă în evenimente macrovasculare (PROACTIVE), 309
Antagoniști ai receptorului 1 activați de protează, 213 – 214
Protein kinaza C, în ateroscleroză, 102
Kinaza reticulului endoplasmatic asemănător ARN-ului protein kinazei (PERK), 296
Gena de tip nonreceptor al proteinei tirozin fosfatază tip 22 (PTPN22), 30
în diabetul zaharat de tip 2, 113 – 116
vezi Evaluare pravastatina sau atorvastatina si
apy-tromboliza în infarctul miocardic 22 (PROVEIT-TIMI22) proces
Inhibitori P2Y12, comparație, 267 *t*
receptor P2Y1, 207
receptor P2Y12, 263
antagoniști, 207 – 213
studii cu inhibitori, 265 *t*

Q

Prelungirea intervalului QT, neuropatie autonomă cardiovasculară și, 363 – 364
Prapastie de calitate, diabet zaharat si, 379 – 384
Calitatea îngrijirii, diabet zaharat și
Randomized Aldacto evaluare, 379 – 380
măsuri, 380, 380 *f*
Randomized Evaluati
RAAS. *vezi* sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)
FURIE. *vezi* Receptor pentru AGE (RAGE)
RALES. *vezi* Studiul
randomizat de evaluare atherosclerosis, 104
a Aldactonei (RALES) Studiul Rancho Bernardo, 77 – 79
soluble (sRAGE), 04–105
Oral Agent Co ne Studiu de evaluare (RALES), mineralocorticoid
study antagoniști ai receptorilor și, 315 *t* , 319 – 320
ion al studiului de terapie cu anticoagulare pe termen lung, 349
Studiu de intervenție randomizat pentru angina instabilă (RITA
Reduction of Endpo3), 272 – 273
Specii reactive de oxigen (ROS), 27, 102 – 103, 104 *f*
generație, lipotoxicitate cardiacă, 293
Receptor pentru AGE (RAGE), 87, 95 – 96
în influența diabetică umană a, 104 *f*
în căile dependente de receptor, 104, 105 *f* , 106 *f*
Studiu RECORD. *vezi* Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes in Terapia combinată pentru diabetul de tip 2 (RECORD)
Fracție de ejecție redusă, prevalența diabetului zaharat în studiile cheie ale insuficienței cardiace și, 314 *t*
nts în NIDDM cu antagonistul angiotensinei II
Procesul Losartan (RENAAL), 308, 308 *f*
Etapa de recădere, model transteoretic al schimbării stilului de viață, 149, 150 *t* , 152
Resistance, motivatio nal interviewing, 151
t
Procesul RENAAL. *vezi* Reducerea obiectivelor în NIDDM cu angiotensina II Studiu cu antagonist Losartan (RENAAL).
Denervarea simpatică renală, eficacitatea și siguranța, asupra inimii coronariene boala cu diabet zaharat de tip 2, 178
Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), hiperactivitate, 57
Sistemul renină angiotensină
antagonism, beneficii suplimentare ale, 335
Sistemul renină-angiotensină
dereglarea, 295
Cercetarea reducerii coronariene prin țintirea adecvată a euglicemiei (RECREAȚI) încercare, 255 *t* , 256
Antrenamentul de rezistență, tratamentul diabetului de tip 2, 145
Rezistin, 295
Trial de resincronizare-defibrilare pentru insuficiență cardiacă ambulatorie (RAFT), terapie de resincronizare cardiacă și, 315 *t* , 322
Revascularizare, 275 – 276

itus, 229 – 233, 230 *t*
sindroame coronariene drăguțe, 275 – 276, 276 *f*

managementul chirurgical în, 338
Sindromul mioc Reye cu supradenivelare ST, aspi Rosiglitazonă, 63, 16

with diabetes mell
non-ST-elevation a
in PAD with diabetes
endovascular m anagement in, 338

ardial infarction, 275
rin and, 205–206
1–162

[redacted]Rosiglitazona evaluată pentru rezultatele cardiovasculare în agentul oral
Studiul Terapia combinată pentru diabetul de tip 2 (RECORD), 163, 309, 309 *f*
de 2 și 3 mile pe oră (mph), 145
Clasificarea Rutherford, a bolii arterelor periferice, 330 – 331, 331 *t*
[redacted]
S
[redacted]S100A12, 95 – 96
Procesul SAMMPRIS. *vezi* Stentarea si managementul medical agresiv pentru Prevenirea accidentului vascular cerebral recurent în stenoza intracraniană (SAMMPRIS).
Studiul inimii din San Antonio
diferențe de risc betes, 369 – 370
de rezistență la insulină, 107
Studiul de diabet din San Luis Valley, 371
proces SAVOR-TIMI 53. *vezi* Studiul Evaluarea cu saxagliptină a rezultatelor vasculare înregistrate la pacienții cu diabet zaharat-tromboliză în infarct miocardic 53 (SAVOR-TIMI 53)
Evaluarea cu saxagliptină a rezultatelor vasculare înregistrate la pacienții cu diabet zaharat-tromboliză în infarct miocardic 53 (SAVOR-TIMI 53) trial, 165, 167 *f* , 310
Studiu scandinav de supraviețuire a simvastatinului (4S), 332
Terapie programată cu insulină bazală/bolus, control glicemic cu, 237
[redacted]Proba SCOPE. *vezi* Studiul privind cogniția și prognosticul la vârstnici (SCOPE).
Studiu CĂUTARE, 3 – 4, 131 *f* , 134
Al doilea studiu internațional al supraviețuirii infarctului (ISIS-2), aspirina și, 206
Abordări auto-eliberate și bazate pe internet, în prevenirea diabetului, 50
eficacitate, sprijin, interviu motivațional, 151
Procesul SENIORS. *a se vedea* studiul Studiul efectelor intervenției cu nebivolol asupra rezultatelor și rehospitalizării la seniori cu insuficiență cardiacă (SENIORS)
[redacted]Terapia genică SERCA2a, 299
[redacted]Glicemia, țintă optimă pentru, în grefa de bypass coronarian diabetic, 234 – 235
Stenoză arterială intracraniană severă, revascularizare mecanică a, 350 – 351
Studiul SHARP, ezetimib și, 191
[redacted]ques from, 87
[redacted]proces. *vezi* Hipertensiunea sistolică la programul pentru vârstnici (SHEP)
[redacted]ischemia miocardică (SMI), neuropatia autonomă cardiovasculară și, *SLC30A8*, 11*t*363
[redacted]Simvastatina
[redacted]pentru claudicație în boala arterială periferică, 332, 332 *f*
[redacted]Polimorfism mononucleotid (SNP), diabet zaharat de tip 2 și, 10, 11 *t* , în celulele endoteliale, 106
diabet zaharat de tip 2 și, 6
[redacted]bolile cardiovasculare în diabetul de tip 1 și, 134
[redacted]încetare, 142 – 143
[redacted]în boala arterelor periferice, 333 diabet zaharat de tip 2 și, 6
[redacted]D-Proba de prevenire. *vezi* studiul Studii de prevenire a disfuncției ventriculare stângi (SOLVD-Prevention)
D-Tratament. *vezi* Brațul de tratament al Studiilor de ventricul stâng Disfuncție (tratament SOLVD)
proces D. *vezi* studiul Studii ale disfuncției ventriculare stângi (SOLVD).
Sorbitol dehidrogenază (SDH), 100
Proces SOS. *vezi Studiul* Stenting of Saphenous Vein Grets (SOS).
Proba SPACE. *vezi* Angioplastia percutanată a carotidei cu stent Studiul Artery Versus Endarterectomy (SPACE).
infarct miocardic cu supradenivelare de ST
beneficiile strategiei primare invazive în, 272, 272 *f*
[redacted]strategie de revascularizare pentru, 275
[redacted]momentul intervenției în, 273
[redacted]Studiul St Vincent pentru prevenirea insuficienței cardiace (STOP-HF), 305
Cheltuieli de personal, în prevenirea diabetului, 50
recomandare ardizată, în prevenirea diabetului zaharat, 51 , 62 – 63, 123, 189 – 191
eficacitate
asupra rezultatelor bolilor coronariene la pacienții cu diabet zaharat, 198 *t*
[redacted]la bolnavii de diabet zaharat, 189 – 191
[redacted]afectează metabolismul glucozei și, 62 *b*
use, 191[redacted]Chanism of action of, 189 *f* rapy, 196 – 197
Studiu Steno-2
Riscul CHD în rândul pacienților cu diabet și dislipidemie, 181
Angioplastia percutanată susținută de stent a arterei carotide versus
glycemic co ntrol measures, 100
Studiu de endarterectomie (SPACE), 350
Stentarea și managementul medical agresiv pentru prevenirea recidivelor
n Studiul Stenoza intracraniană (SAMMPRIS), 350 – 351
Stroke Test de stentare a grefelor de vena safenă (SOS), 230 *t* , 231 stenturi coronariene, 21 cu eluție medicamentoasă, *față de* metalul gol, 220*t* – 221, 220 *t* , 221, 221, 222*t* *f*
STOP-NIDDM. *vezi* Studiul pentru prevenirea diabetului zaharat non-insulino-dependent (STOP-NIDDM)
Strategic Repe Studiul de fuziune Early after Myocardial Infarct (STREAM), 273
STREAM study. *vezi* Studiul de reperfuzie strategică precoce după infarctul (STREA miocardic M).
Diabetul indus de streptozotocină și ateroscleroza aortică, 96 – 97
Stroke, in diab etes mellitus
și boala coronariană, factori de risc vascular între, 342 – 343
epidemiologia, 341 – 342, 342 *f*
în glicemia a jeun, 344 *t*
managementul factorilor de risc multifactori de, 348, 348 *t*
alți factori de risc pentru, 342 – 343, 343 *t*
in prediabet configurațiile de risc metabolic asociate cu tes și diabet zaharat, 343 – 345
risc conform scorului CHA_2DS_2-VASc, 348 *t*
factori de risc vascular pe, 343 *t*
Strong Heart Study, comorbiditățile diabetului la femei, 372
Studii ale studiului de prevenire a disfuncției ventriculare stângi trial, 30 Studies (SOLVD-Prevention)
of Left7
Studiul privind disfuncția ventriculară (SOLVD), 58, 58 *t*
Rehospi Studiul efectelor intervenției cu nebivolol asupra rezultatelor și 318 Italization in Seniors with Heart Failure (SENIORS) trial, 315 *t* ,
Studiul studiului privind inhibarea trombocitelor și rezultatele pacientului (PLATO), 212, 212 *f* , 224, 265 *t* , 267, 267 *f*
Studiu privind cogniția și prognosticul la vârstnici (SCOPE), 58, 58 *t* Studiu pentru 64, 161prevenirea diabetului zaharat non-insulino-dependent (STOP-
Subcutaneous NIDDM),
Sudden death,
Sulfonylureas terapie cu insulină, perfuzie continuă cu insulină la, 236 *f*
ateroscleroza coronariană în, 88 – 91, 89 *f*
treatment of
ca agent de scădere a glicemiei, 163, 166 *t*
diabet cu insuficiență cardiacă, 324
Eroziunea superficială, 119 – 120
bypassChirurgie, bypass, *versus* intervenție coronariană percutanată, 221 – 224
Tratamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice (STICH),
Synergy betweartera coronară
altoire și, 315 *t* , 322 – 323
Sistemul nervos simpatic (SNS), insulina și, 57
SYNTAX studyStudiul Simplicity HTN-2, 178
with Taro Intervenție coronariană percutanată cu Taxus și
Systolic bloodStudiu de chirurgie cardiacă (SYNTAX), 230 *t* , 231, 276, 277 *f*
association 172fStudiul SYNTAX RCT, 221 – 223, 224 *f*
. *vezi* studiul Sinergia între intervenția coronariană percutanată și chirurgia cardiacă (SYNTAX)
lowerin g treatment in, 177*f*
presiune (SBP)
cu boală coronariană în diabetul zaharat de tip 2, 171,
la pacientii cu diabet zaharat si hipertensiune arteriala, efectul tensiunii arteriale-
Disfuncție sistolică, 313 – 328
Studiul hipertensiunii sistolice la vârstnici (SHEP), 61
Tachycardia, management of, 367
T
Corona Infiltrarea celulelor T, în diabet, 90 – 91
Răspunsul celulelor T, în diabetul de tip 1, 27 – 28
TAPAS. *vezi* Aspirația trombilor în timpul percutanei
266 *TCF7L2*, Intervenția în studiul infarctului miocardic acut (TAPAS)
11*t* TEDDY
study, *THADA*, 31
11*t* Therapeutic Studiul privind inhibarea trombocitară direcționată pentru a clarifica
li patient strategia optimă de gestionare medicală a sindroamelor coronariene acute (TRILOGY ACS), 211, 265 *t* ,
modificări ale stilului, pentru a reduce riscul cardiovascular la diabetici, 188

Tiazolidinedione (TZD), 283
as glucose-lowerin g agent, 163–164, 166t
influență asupra
metabolismului glucozei și dezvoltării diabetului, 63 – 64
sindromul metabolic și, 42
și riscul de insuficiență cardiacă, 304 b , 309 – 310
tratamentul diabetului zaharat cu insuficiență cardiacă, 324
Tienopiridine, 263 – 267
Al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III), 370 – 371
Ipoteza fenotipului economic, 4
Trombina, 213 – 214
Inhibitor de fibrinoliză activabil cu trombină (TAFI), 116, 116 t
Trombomodulină, 115
Tromboză coronariană acută, 91
Tromboxan A2 (TXA2) , 203, 204 f , 262, 263 f
Tromb, ocluziv, ruptură acută a plăcii cu, 88 f
Aspirația trombilor în timpul intervenției coronariene
Myocardial In percutanate în situații acute
Ticagrelor, 212–213, Studiu de farcție (TAPAS), 275 224, 264 t , 266 – 267, 267
versus clopidogrel, t
l, 212 f
Ticlopidină, 207, 267 t
Procesul TIMACS. vezi Momentul intervenției la pacienții cu coronarian acut
Studiu privind sindroamele (TIMACS).
Momentul intervenției la pacienții cu sindroame coronariene acute
(TIMACS) proces, 274, 275 f
Tirofiban, 264 t , 267, 268 t
Tissue plasminogen Inhibitor al căii factorului tisular (TFPI), 115
activator (t-PA), 115 – 116, 116 t
Clivaj specific țesuturilor, 26
Receptori de tip toll (TLR), 119 – 120, 121 – 122
TOMHS. vezi Studiul Tratamentul Hipertensiunii Ușoare (TOMHS)
„ Set de instrumente pentru prevenirea diabetului de tip 2 ” , 50
TRASOR. vezi Trial pentru a evalua efectele SCH 530348 în prevenirea atacului de cord și a accidentului vascular cerebral la pacienții cu sindrom coronarian acut (TRA CER)
Studiu TRACE, 307
Factor de transcripție 7-like 2 (TCF7L2), diabet zaharat de tip 2 și, 10
Receptorul transmembranar de insulină, 12 – 13
Ecocardiografie transtoracică, 228
TRA2 ◦ P-TIMI50. vezi Trial pentru a evalua efectele SCH 530348 în prevenirea atacului de cord și a accidentului vascular cerebral la pacienții cu aterosclerază (TRA2 ◦ P-TIMI50)
Brațul de tratament al Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD-Treatment), 313
Studiul Tratamentul Hipertensiunii Ușoare (TOMHS), 333 – 334
Tregs, 25
Trial de evaluare a îmbunătățirii rezultatelor terapeutice prin optimizarea inhibării trombocitelor cu tromboliza cu prasugrel în infarctul miocardic 38 (TRITON-TIMI 38), 210, 224, 243 – 245, 246 f , 246 t , 246 t , 246 t , 246 t , 265 266 f
Studiu pentru evaluarea efectelor SCH 530348 în prevenirea atacului de cord și Accident vascular cerebral la pacienții cu sindrom coronarian acut (TRA-CER), 214
Trial pentru a evalua efectele SCH 530348 în prevenirea atacului de cord și a accidentului vascular cerebral la pacienții cu aterosclerază (TRA2 P-TIMI50), 214
Trigliceride, țintirea medicamentelor, 194
Proba TRILOG ACS. vezi studiul Inhibarea trombocitară
TRITON-TIMI 38 trial. direcționată pentru a clarifica strategia optimă de gestionare
Outcomes by medicală a sindroamelor coronariene acute (TRILOGY
Thrombolysis ACS)
TSPAN8/LGR5, 11t
Type 1 diabetes mell itus (T1DM), 24–36
vezi Trial to Assess Improvement in Therapeutic
Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel- in Myocardial Infarct 38 (TRITON-TIMI 38)

autoimunitatea, 24 – 29
boli cardiovasculare în, 127 – 138
considerații pentru, 128 – 129
istoria, 127
fiziopatologie în, 129
avantaje și 27–128 dezavantaje ale tratamentului de, 130 t
rate de 128
factori de risc 1–122
ai, 129 – 135, 130 t 26t
cardiomiopatie
diabetică și, 291 – 292 epidemiologia, 127 – 128
etiologia, 29 – 33 monocite în, 121 istoria naturală a,
patogeneza, 24, 25 f
Diabet zaharat de tip 2 (DM2) 19–21
angiogeneza în, 93, 94 f 4–6
disfuncția celulelor beta în,
bazele cauzale o
clasificarea și detectarea, 19 t
manifestările clinice ale aterosclerozei în, 76 – 82
risc de boală coronariană, 79 – 82, 79 f , 81 f , 82 f
efectul managementului tensiunii arteriale asupra, 171 – 180
definiții și rezultate ale, 1 – 2
cardiomiopatie diabetică și, 290
criterii de diagnostic pentru, 2 t
efectul SNP-urilor în, 11 t
dovezi pentru prevenirea durabilă a, 45 – 46
exercițiul fizic și activitatea fizică în prevenirea și tratamentul, 143 – 144, 147 t
factori genetici ai, 10
povara globală de, 3 – 4, 3 t
Panorama epidemică globală a, 44 – 45
factori de coagulare crescuti în, 114 – 115
intervenții în stilul de viață
pentru prevenirea, 44 – practice, 53–55
56
studii controlate randomizate majore în, 162 t
trecerea prevenirii în disponibilitatea, 54 știința de bază în, 53 distribuția, 54
eficacitate în, 53 – 54
eficacitate în, 53
eficiența, 54
îndeplinirea inițiativelor Diabetes Prevention Program, 55
naționale naționale ale, 54–55
etapele dezvoltării, 53 – 55
patogeneza, 57
intervenții farmacologice
și chirurgicale care , 262 46–
previn/agravează, 57 – 72 50
8–50, 49f
identifying people at risk in, 46–47

nutritional aspects of, 48
agregarea trombocitară și elementele de prevenire a
schimbării comportamentului în, 4

intervenție pentru persoana cu risc, 48 – 50
contents of Toolkit in 50
recomandări nutriționale ale, 48
activitate fizică în, 47 – 48, 48 t
stare protrombotică, 113 – 116
recomandări pentru in, 52–53 practica preventivă a, 50 – 53, 51 t
cost și resurse limitate în, 50 – 52 îmbunătățirea eficacității în, 52 – 53 nutriție și orientare alimentară pentru, 52 b
Cercetarea managerilor de prevenire, viitorul, 6 – 7 factori de risc pentru, 6
complicații secundare ale, 2 f

U

UKPDS. see United Kingdo
Ulcers, in peripheral artery m boala Studiul prospectiv al diabetului (UKPDS),
Unfolded protein response 330, 330 f
Unfractionated heparin (U (UPR), 295 – 296, 296 f
FH), 264 t , 268, 268 t
Studiul prospectiv asupra
diabetului din Meeting on Non-Communicable Diseases,
Regatul Unit
(UKPDS), 74, 99 – Program (UGDP) trial, 163
100, 156, 157 – 158,
158 f , 160 f , 171, rogram (DPP), 7, 45
283, 308, 376
Diabetul la nivel înalt al Națiunilor Unite și, 44
Grupul universitar Diabet
Departamentul Afacerilor Veteranilor din SUA (VA), sistemul de sănătate, 373
US Diabetes Prevention P prevenirea diabetului zaharat, 6
Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA), medicamente antipsihotice și, 65
Institutul de Medicină al SUA (IOM), calitatea îngrijirii, 379
Institutul Național de Sănătate din SUA Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI), sindrom metabolic conform, 38 t

V

VADT. vezi Afacerile Veteranilor

Dezechilibru vagosimpatic
Fiziopatologia modificărilor hemodinamice, 361
rol în rezistența la insulină, 361

Diabetes Trial (VADT)

and, 362, 362f –
362, 362f

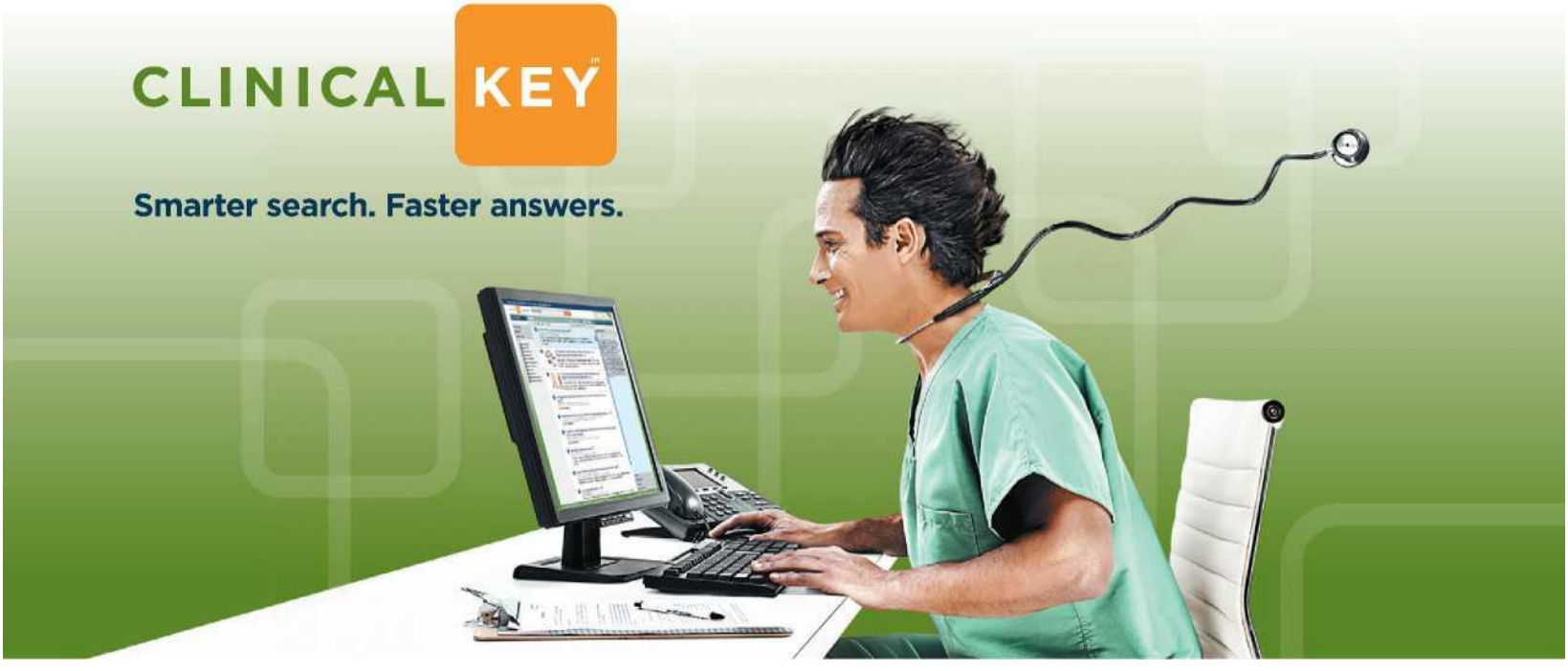
Val-HeFT. vezi Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)
vezi Valsartan în infarctul miocardic acut (VALIANT) proces
Studiu de evaluare a utilizării pe termen lung a valsartanului antihipertensiv (VALUE) și dezvoltarea diabetului zaharat, 58, 58 t
Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), blocanți ai receptorilor de angiotensină și, 314, 315 t
Valsartan în studiul infarctului miocardic acut (VALIANT), blocante ale receptorilor de angiotensină și, 317
VALUE încercare. vezi Evaluarea utilizării pe termen lung a Valsartan Antihipertensiv
(VALUE) încercare
Vareniclina, renuntarea la fumat si, 333
Vascular smoo Demența vasculară (VD), 341
mușchiul
semnalizarea receptorilor și, 108
în inflamație, 122
Vasodilatație, dependentă de endoteliu, 118 f
Dispozitive de asistență ventriculară (VAD) și transplant, pentru insuficiență cardiacă cu
diabetes mellitus and, 53
tratamentul diabetului zaharat, 315 t , 323
Studiu privind diabetul pentru afacerile veteranilor (VADT), 100, 159, 160 f , 376
Vitamin D defi
Von Willebran Registrul Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA), 353
Adipozitate viscerală, 140
Masa grasa viscerala tip 2
diabet zaharat de tip 2 și, 5
Obezitate viscerală, diabet zaharat de tip 2 și, 46
știință, în diabetul de tip 1, factor 32 d, diabet și, 115
Mersul pe jos
vioi, 144, 145
pentru tratamentul diabetului de tip 2, 144, 145
Warfarină, 264 t
Studiul de evaluare vasculară antiplachetă cu warfarină (WAVE), 335
studiu WAVE. vezi studiul de evaluare vasculară antiplachetă cu warfarină (WAVE).
Greutate
pierdere, 140
management, risc de boală coronariană în diabet, 140 – 143
reducerea, boala arterelor periferice și, 334
Antrenamentul cu greutăți, tratamentul diabetului de tip 2, 145
WFS1 , 11 t
Hiperintensitățile substanței albe (WMH), 356
Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), 128
Femeile, comorbiditățile diabetului zaharat în, 372
Organizația Mondială a Sănătății (OMS), sindromul metabolic conform până la, 38 t , 39 t

Studiul ENDOS. vezi Xenical în studiul Prevenirea diabetului la subiecții obezi (XENDOS).
enical în studiul Prevenirea Diabetului la Subiecții Obezi (XENDOS) și dezvoltarea diabetului, 64

ZnT8, în diabetul de tip 1, 27
Zopolrestat, pentru ateroscleroza în diabet, 100

CLINICAL KEY

Smarter search. Faster answers.



Căutare mai inteligentă, mai rapidă pentru o îngrijire mai bună a pacientului

Spre deosebire de un motor de căutare convențional, ClinicalKey este conceput special pentru a servi medicilor, oferind trei componente de bază:

1 Comprehensive Content

The most current, evidence-based answers available for every medical and surgical specialty.

2 Trusted Answers

Content supplied by Elsevier, the world's leading provider of health and science information.

3 Unrivaled Speed to Answer

Faster, more relevant clinical answers, so you can spend less time searching and more time caring for patients.

Începeți să căutați cu ClinicalKey astăzi!

Vizitați ***ClinicalKey.com*** pentru mai multe informații și opțiuni de abonare.

ELSEVIER

• *Îmbunătățirea în continuare a tehnologiei pentru a sprijini schimbarea comportamentului.* Acest lucru ar putea fi realizat prin stabilirea de „rețele de practică", astfel încât să putem învăța cum să îmbunătățim eficiența intervențiilor din practică sau din experiența din lumea reală, precum și din evoluțiile teoriei și cercetării. Rețeaua globală Active în Prevenirea Diabetului (www. activeindiabetesprevention.com) oferă un forum pentru schimbul de cunoștințe și materiale de

intervenție, precum și standarde educaționale și recomandări pentru practica de prevenire.

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al: IDF diabet atlas: global estimates of the prevalence of diabet for 2011 and 2030, *Diabetes Res Clin Pract* 94:311 – 321, 2011.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Implicații globale și societale ale epidemiei de diabet, *Nature* 414:782 – 787, 2001.
3. Rothe U, Muller G, Schwarz PE, et al: Evaluarea unui sistem de management al diabetului bazat pe ghiduri de practică, îngrijire integrată și management continuu al calității într-un stat federal al Germaniei: o abordare bazată pe populație a cercetării în domeniul sănătății, *Diabetes Care* 31:863 – 868, 2008.
4. Keeling A: Summitul ONU și dincolo: o nouă eră pentru diabet, *Diabetes Res Clin Pract* 94:163 – 165, 2011.
5. Schwarz PE: Implicații pentru sănătatea publică: traducere în inițiative de prevenire a diabetului – concept de sănătate publică pe patru niveluri, *Med Clin North Am* 95:397 – 407, 2011, ix.
6. Schwarz PE: Buletin informativ 6.2012 - Raportul forumului european pentru conducerea diabetului - 25 – 26. aprilie 2012 la Copenhaga, Danemarca, *Network Active in Diabetes Prevention* 3:5, 2012.
7. Federația Internațională de Diabet: OMS este de acord cu primele ținte ale bolilor netransmisibile. În IDF, editori: 2013, International Diabetes Federation. www.idf.org/who-agrees-first-ever-non- boli-transmisibile-tinte .
8. Meisinger C, Strassburger K, Heier M și colab.: Prevalența diabetului nediagnosticat și a reglarii afectate a glucozei la persoanele de 35-59 de ani din Germania de Sud: Studiul KORA F4, *Diabet Med* 27:360 – 362, 2011.
9. Hanefeld M, Ceriello A, Schwarz PE, et al: The metabolic syndrome – a postprandial disease? *Horm Metab Res* 38:435 – 436, 2006.
10. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al: Efectele dietei și ale exercițiilor fizice în prevenirea NIDDM la persoanele cu toleranță redusă la glucoză. The Da Qing IGT and Diabetes Study, *Diabetes Care* 20:537 – 544, 1997.
11. Tuomilehto J: Contrapunct: prevenirea pe bază de dovezi a diabetului de tip 2: puterea managementului stilului de viață, *Diabetes Care* 30:435 – 438, 2007.
12. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S și colab.: The Indian Diabetes Prevention Program shows că modificarea stilului de viață și metformina previn diabetul de tip 2 la subiecții indieni asiatici cu toleranță afectată la glucoză (IDPP-1), *Diabetologia* 49:289 – 297, 2006.

tes. Majoritatea acestei lucrări sugerează o relație continuă
între măsurile de glicemie și riscul de CHD.

În studiul mare prospectiv al populației din Norfolk, în Regatul Unit, HbA1c și factorii de risc cardiovascular au fost evaluați din 1995 până în 1997, iar evenimentele de boli cardiovasculare și mortalitatea au fost examinate în următoarele 6 până la
8 ani de urmărire. [8] Relația dintre HbA1c și boala cardiovasculară și mortalitatea totală a fost continuă și evidentă chiar și în rândul persoanelor fără diabet. Riscul a fost cel mai scăzut în rândul persoanelor cu HbA1c sub 5% și a crescut ulterior în intervalul de niveluri de HbA1c nondiabetice până la 6,9%. Fiecare creștere cu un punct procentual a HbA1c peste 5% a fost asociată cu o creștere de 20%.
(— 10%, *P* = 0,34); și nu semnificativ mai scăzută pentru mortalitate
(- 6%, *P* = 0,44), comparativ cu pacienții tratați numai cu dietă. Reducerea obiectivelor legate de diabet a fost determinată de o reducere cu 25% a riscului de evenimente microvasculare, iar reducerea IM nu a atins semnificație statistică (— 16%, *P* = 0,052). Un subgrup de pacienți cu UKPDS care erau supraponderali (> 120% greutate corporală ideală) au fost randomizați fie la terapie intensivă cu metformină (n = 342, HbA1c mediană 7,4%), fie la terapie dietetică convențională (n = 411, HbA1c mediană 8%). [16] La acest subgrup de pacienți, tratamentul cu metformină a fost asociat cu o reducere cu 32% a oricărui obiectiv legat de diabet (P = 0,002), o reducere cu 42% a decesului cauzat de diabet (P = 0,017) și o reducere cu 36% a mortalității (P = 0,011). În această cohortă de pacienți tratați cu metformină, a existat o reducere semnificativă de 39% a IM (P = 0,01) (Fig. 13-3). În rezumat, studiul UKPDS a stabilit că controlul intensiv al glucozei reduce riscul de complicații microvasculare la pacienții cu
curs.

Un astfel de studiu a fost Programul de Prevenire a Diabetului care
au repartizat aleatoriu 3234 de persoane nediabetice cu risc crescut pentru
diabet zaharat (cu indice de masă corporală crescut și post și
valorile glucozei postîncărcare) la terapia intensivă a stilului de viață, îndeplinite
monoterapia cu formină sau placebo. [29] Intervenția în stilul de viață și metforminul au redus semnificativ incidența diabetului ulterior. În studiile ulterioare ale populației de studiu , intervenția în stilul de viață a îmbunătățit, de asemenea, sistemul cardiovascular
factori de risc comparativ cu tratamentul cu metformină sau placebo, dar numărul de evenimente cardiovasculare a fost

prea mic
71 în brațul comparator (inclusiv placebo, metformină, sulfoniluree sau insulină), rezultând o cotă crescută de 1,43 (P = 0,03). Deși metodologia și rezultatele acestei meta-analize au fost dezbătute, iar unii au observat nicio creștere a riscului asociat cu utilizarea rosiglitazonei, [35, 36.] nu există nicio îndoială că studiul a oferit a
crește cu vârsta astfel încât prevalența IC este estimată la